

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2018-526330

(P2018-526330A)

(43) 公表日 平成30年9月13日(2018.9.13)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	Z N A N 2 G O 4 5
G O 1 N 33/50 (2006.01)	G O 1 N 33/50	Z 4 B O 6 3
G O 1 N 33/53 (2006.01)	G O 1 N 33/53	N 4 C O 8 5
G O 1 N 33/15 (2006.01)	G O 1 N 33/53	R 4 H O 4 5
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	G O 1 N 33/15	Z

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 55 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-567174 (P2017-567174)
 (86) (22) 出願日 平成28年6月23日 (2016. 6. 23)
 (85) 翻訳文提出日 平成30年1月11日 (2018. 1. 11)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2016/039087
 (87) 国際公開番号 W02016/210172
 (87) 国際公開日 平成28年12月29日 (2016. 12. 29)
 (31) 優先権主張番号 62/185, 362
 (32) 優先日 平成27年6月26日 (2015. 6. 26)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 517350908
 バイオペラティブ ユーエスエー インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080, サウス サンフランシスコ, ゲートウェイ ブールバード 951
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹
 (74) 代理人 100181674
 弁理士 飯田 貴敏
 (74) 代理人 100181641
 弁理士 石川 大輔

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 自己免疫障害及び同種免疫障害の処置方法

(57) 【要約】

本開示は、個体における同種免疫障害または自己免疫障害を処置する方法を提供し；本方法は、個体に補体成分 C 1 s に特異的な有効量の抗体を投与することを含む。本開示は、本処置方法の有効性をモニターする方法を提供し；本方法は、個体から得られた生体試料における自己抗体または同種抗体のレベルを検出することを含む。本発明は、例えば、自己免疫障害または同種免疫障害に罹患している個体における自己抗体または同種抗体力価のレベルの減少方法であって、前記個体に補体成分 1 s (C 1 s) と特異的に結合する抗体を、自己抗体または同種抗体力価の前記レベルを減少させるのに効果的な量及び期間で投与することを含む、前記方法を提供する。

Figure 1

```

EPTMYGELLSPNYPQAYPSEVEKSMIDIEVPEGYGIHLYPTHLDIELSENCAYDSVQIISG
DTEEGRLCGQRSSNNPHSPIVEEFQVYFNKLVIPKSDFSNEERFTGFAAYVATDINEC
TDFVDVPCSHRCNNFTGGYFCSCPPEYFLHDDMKKCGVNCSDVPTALIGEIASPNYPKP
YPENSRCEYQIRLEKGFQVVVTLRREDFDVEAADSAGNCLDSLIVFVAGDRQFGPYCGHGF
PGPLNIEKSNALDIIIFQPTDLTGQKKGWKLRYHGDPMCPKEDTPNSVWEPKAKAYVFRD
VVQITCLDGFVEYVGRVQATSFYSTCQSNKWSNKLKQVDCGIPESIEKNGVEDPES
TLFGSVIRYTCSEFYPMENGGGEYHCHAGNSWVNEVLGPELPCVPCVGVPREPFEK
QRIIGSSDADIKNFPWQVFFDNPWAGGALINEYVWLTAAHVVBGNRPTMYVGSTSVQTS
RLAKSKMLTPEHVFIHPGWKLEVPKGTNFDNDIALVRLKDPVKMGPTVSPICLPGTSS
DYNLMDGDLGISGWRTEKRDRAVRLGAARLPVAPLRKCKEVKVEKPTADAEAYVETPN
MTCAGGKGMDSCKGDSGGAFVQDPNDKTFYAAAGLVSWGPGCGTYGLYTRVKNYVDWI
MKTMQENSTPRED (SEQ ID NO:158)
    
```

【選択図】 図 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

自己免疫障害または同種免疫障害に罹患している個体における自己抗体または同種抗体力価のレベルの減少方法であって、

前記個体に補体成分 1 s (C 1 s) と特異的に結合する抗体を、自己抗体または同種抗体力価の前記レベルを減少させるのに効果的な量及び期間で投与すること

を含む、前記方法。

【請求項 2】

前記個体から得られた生体試料における自己抗体または同種抗体のレベルを検出することを含む前記投与の有効性をモニターすることを含む、請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 3】

前記検出レベルに基づいて前記抗 C 1 s 抗体の前記用量を調整することを含む、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記個体がヒトである、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5】

前記抗 C 1 s 抗体がヒト化される、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 6】

前記抗 C 1 s 抗体が、ヒト化 V L フレームワーク領域を含む、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

前記抗 C 1 s 抗体が、ヒト化 V H フレームワーク領域を含む、請求項 5 に記載の方法。

20

【請求項 8】

前記抗 C 1 s 抗体が、ヒト化 V L フレームワーク領域とヒト化 V H フレームワーク領域とを含む、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 9】

前記抗 C 1 s 抗体がヒト化されて、かつ

i) アミノ酸配列配列番号：8 を含む抗体軽鎖可変領域の軽鎖相補性決定領域 (C D R)、及びアミノ酸配列配列番号：7 を含む抗体重鎖可変領域の重鎖 C D R ;

i i) アミノ酸配列配列番号：94 を含む抗体軽鎖可変領域の軽鎖相補性決定領域 (C D R)、及びアミノ酸配列配列番号：93 を含む抗体重鎖可変領域の重鎖 C D R ;

30

i i i) アミノ酸配列配列番号：101 を含む抗体軽鎖可変領域の軽鎖相補性決定領域 (C D R)、及びアミノ酸配列配列番号：100 を含む抗体重鎖可変領域の重鎖 C D R ;

i v) アミノ酸配列配列番号：103 を含む抗体軽鎖可変領域の軽鎖相補性決定領域 (C D R)、及びアミノ酸配列配列番号：102 を含む抗体重鎖可変領域の重鎖 C D R ;

v) アミノ酸配列配列番号：105 を含む抗体軽鎖可変領域の軽鎖相補性決定領域 (C D R)、及びアミノ酸配列配列番号：104 を含む抗体重鎖可変領域の重鎖 C D R ;

v i) アミノ酸配列配列番号：107 を含む抗体軽鎖可変領域の軽鎖相補性決定領域 (C D R)、及びアミノ酸配列配列番号：106 を含む抗体重鎖可変領域の重鎖 C D R ;

v i i) アミノ酸配列配列番号：109 を含む抗体軽鎖可変領域の軽鎖相補性決定領域 (C D R)、及びアミノ酸配列配列番号：108 を含む抗体重鎖可変領域の重鎖 C D R ;

40

v i i i) アミノ酸配列配列番号：111 を含む抗体軽鎖可変領域の軽鎖相補性決定領域 (C D R)、及びアミノ酸配列配列番号：110 を含む抗体重鎖可変領域の重鎖 C D R ;

i x) アミノ酸配列配列番号：113 を含む抗体軽鎖可変領域の軽鎖相補性決定領域 (C D R)、及びアミノ酸配列配列番号：112 を含む抗体重鎖可変領域の重鎖 C D R ;

x) アミノ酸配列配列番号：115 を含む抗体軽鎖可変領域の軽鎖相補性決定領域 (C D R)、及びアミノ酸配列配列番号：114 を含む抗体重鎖可変領域の重鎖 C D R ;

x i) アミノ酸配列配列番号：117 を含む抗体軽鎖可変領域の軽鎖相補性決定領域 (C D R)、及びアミノ酸配列配列番号：116 を含む抗体重鎖可変領域の重鎖 C D R ;

x i i) アミノ酸配列配列番号：119 を含む抗体軽鎖可変領域の軽鎖相補性決定領域 (C D R)、及びアミノ酸配列配列番号：118 を含む抗体重鎖可変領域の重鎖 C D R ;

50

x i i i) アミノ酸配列配列番号：121を含む抗体軽鎖可変領域の軽鎖相補性決定領域 (C D R)、及びアミノ酸配列配列番号：120を含む抗体重鎖可変領域の重鎖 C D R ;
 x i v) アミノ酸配列配列番号：123を含む抗体軽鎖可変領域の軽鎖相補性決定領域 (C D R)、及びアミノ酸配列配列番号：122を含む抗体重鎖可変領域の重鎖 C D R ; または

x v) アミノ酸配列配列番号：125を含む抗体軽鎖可変領域の軽鎖相補性決定領域 (C D R)、及びアミノ酸配列配列番号：124を含む抗体重鎖可変領域の重鎖 C D R を含む、請求項1～8のいずれか1項に記載の方法。

【請求項10】

自己免疫障害または同種免疫障害に罹患している個体におけるB細胞増殖の減少方法であって、

前記個体に補体成分1s (C 1 s) と特異的に結合する抗体を、B細胞増殖を減少させるのに効果的な量及び期間で投与すること

を含む、前記方法。

【請求項11】

前記個体から得られた生体試料におけるB細胞増殖のレベルを検出することを含む前記投与の有効性をモニターすることを含む、請求項10に記載の方法。

【請求項12】

前記検出レベルに基づいて前記抗C1s抗体の前記用量を調整することを含む、請求項11に記載の方法。

【請求項13】

前記個体がヒトである、請求項10～12のいずれか1項に記載の方法。

【請求項14】

前記抗C1s抗体がヒト化される、請求項10～13のいずれか1項に記載の方法。

【請求項15】

前記抗C1s抗体が、ヒト化V Lフレームワーク領域を含む、請求項14に記載の方法。

【請求項16】

前記抗C1s抗体が、ヒト化V Hフレームワーク領域を含む、請求項14に記載の方法。

【請求項17】

前記抗C1s抗体が、ヒト化V Lフレームワーク領域とヒト化V Hフレームワーク領域とを含む、請求項14に記載の方法。

【請求項18】

前記抗C1s抗体がヒト化されて、かつ

i) アミノ酸配列配列番号：8を含む抗体軽鎖可変領域の軽鎖相補性決定領域 (C D R)、及びアミノ酸配列配列番号：7を含む抗体重鎖可変領域の重鎖 C D R ;

i i) アミノ酸配列配列番号：94を含む抗体軽鎖可変領域の軽鎖相補性決定領域 (C D R)、及びアミノ酸配列配列番号：93を含む抗体重鎖可変領域の重鎖 C D R ;

i i i) アミノ酸配列配列番号：101を含む抗体軽鎖可変領域の軽鎖相補性決定領域 (C D R)、及びアミノ酸配列配列番号：100を含む抗体重鎖可変領域の重鎖 C D R ;

i v) アミノ酸配列配列番号：103を含む抗体軽鎖可変領域の軽鎖相補性決定領域 (C D R)、及びアミノ酸配列配列番号：102を含む抗体重鎖可変領域の重鎖 C D R ;

v) アミノ酸配列配列番号：105を含む抗体軽鎖可変領域の軽鎖相補性決定領域 (C D R)、及びアミノ酸配列配列番号：104を含む抗体重鎖可変領域の重鎖 C D R ;

v i) アミノ酸配列配列番号：107を含む抗体軽鎖可変領域の軽鎖相補性決定領域 (C D R)、及びアミノ酸配列配列番号：106を含む抗体重鎖可変領域の重鎖 C D R ;

v i i) アミノ酸配列配列番号：109を含む抗体軽鎖可変領域の軽鎖相補性決定領域 (C D R)、及びアミノ酸配列配列番号：108を含む抗体重鎖可変領域の重鎖 C D R ;

v i i i) アミノ酸配列配列番号：111を含む抗体軽鎖可変領域の軽鎖相補性決定領域 (C D R)、及びアミノ酸配列配列番号：110を含む抗体重鎖可変領域の重鎖 C D R ;

i x) アミノ酸配列配列番号：113を含む抗体軽鎖可変領域の軽鎖相補性決定領域 (C

10

20

30

40

50

DR)、及びアミノ酸配列配列番号：112を含む抗体重鎖可変領域の重鎖CDR；
 x)アミノ酸配列配列番号：115を含む抗体軽鎖可変領域の軽鎖相補性決定領域(CDR)、及びアミノ酸配列配列番号：114を含む抗体重鎖可変領域の重鎖CDR；
 xi)アミノ酸配列配列番号：117を含む抗体軽鎖可変領域の軽鎖相補性決定領域(CDR)、及びアミノ酸配列配列番号：116を含む抗体重鎖可変領域の重鎖CDR；
 xii)アミノ酸配列配列番号：119を含む抗体軽鎖可変領域の軽鎖相補性決定領域(CDR)、及びアミノ酸配列配列番号：118を含む抗体重鎖可変領域の重鎖CDR；
 xiii)アミノ酸配列配列番号：121を含む抗体軽鎖可変領域の軽鎖相補性決定領域(CDR)、及びアミノ酸配列配列番号：120を含む抗体重鎖可変領域の重鎖CDR；
 xiv)アミノ酸配列配列番号：123を含む抗体軽鎖可変領域の軽鎖相補性決定領域(CDR)、及びアミノ酸配列配列番号：122を含む抗体重鎖可変領域の重鎖CDR；または
 xv)アミノ酸配列配列番号：125を含む抗体軽鎖可変領域の軽鎖相補性決定領域(CDR)、及びアミノ酸配列配列番号：124を含む抗体重鎖可変領域の重鎖CDRを含む、請求項10～17のいずれか1項に記載の方法。

10

【請求項19】

自己免疫障害または同種免疫障害に罹患している個体におけるB細胞活性化の減少方法であって、
 前記個体に補体成分1s(C1s)と特異的に結合する抗体を、B細胞活性化を減少させるのに効果的な量及び期間で投与すること
 を含む、前記方法。

20

【請求項20】

前記個体がヒトである、請求項19に記載の方法。

【請求項21】

前記抗C1s抗体がヒト化される、請求項19または請求項20に記載の方法。

【請求項22】

前記抗C1s抗体が、ヒト化VLフレームワーク領域を含む、請求項21に記載の方法。

【請求項23】

前記抗C1s抗体が、ヒト化VHフレームワーク領域を含む、請求項21に記載の方法。

【請求項24】

前記抗C1s抗体が、ヒト化VLフレームワーク領域とヒト化VHフレームワーク領域とを含む、請求項21に記載の方法。

30

【請求項25】

前記抗C1s抗体がヒト化されて、かつ

i)アミノ酸配列配列番号：8を含む抗体軽鎖可変領域の軽鎖相補性決定領域(CDR)、及びアミノ酸配列配列番号：7を含む抗体重鎖可変領域の重鎖CDR；

ii)アミノ酸配列配列番号：94を含む抗体軽鎖可変領域の軽鎖相補性決定領域(CDR)、及びアミノ酸配列配列番号：93を含む抗体重鎖可変領域の重鎖CDR；

iii)アミノ酸配列配列番号：101を含む抗体軽鎖可変領域の軽鎖相補性決定領域(CDR)、及びアミノ酸配列配列番号：100を含む抗体重鎖可変領域の重鎖CDR；

40

iv)アミノ酸配列配列番号：103を含む抗体軽鎖可変領域の軽鎖相補性決定領域(CDR)、及びアミノ酸配列配列番号：102を含む抗体重鎖可変領域の重鎖CDR；

v)アミノ酸配列配列番号：105を含む抗体軽鎖可変領域の軽鎖相補性決定領域(CDR)、及びアミノ酸配列配列番号：104を含む抗体重鎖可変領域の重鎖CDR；

vi)アミノ酸配列配列番号：107を含む抗体軽鎖可変領域の軽鎖相補性決定領域(CDR)、及びアミノ酸配列配列番号：106を含む抗体重鎖可変領域の重鎖CDR；

vii)アミノ酸配列配列番号：109を含む抗体軽鎖可変領域の軽鎖相補性決定領域(CDR)、及びアミノ酸配列配列番号：108を含む抗体重鎖可変領域の重鎖CDR；

viii)アミノ酸配列配列番号：111を含む抗体軽鎖可変領域の軽鎖相補性決定領域(CDR)、及びアミノ酸配列配列番号：110を含む抗体重鎖可変領域の重鎖CDR；

50

i x) アミノ酸配列配列番号：113を含む抗体軽鎖可変領域の軽鎖相補性決定領域 (C D R)、及びアミノ酸配列配列番号：112を含む抗体重鎖可変領域の重鎖 C D R ;
 x) アミノ酸配列配列番号：115を含む抗体軽鎖可変領域の軽鎖相補性決定領域 (C D R)、及びアミノ酸配列配列番号：114を含む抗体重鎖可変領域の重鎖 C D R ;
 x i) アミノ酸配列配列番号：117を含む抗体軽鎖可変領域の軽鎖相補性決定領域 (C D R)、及びアミノ酸配列配列番号：116を含む抗体重鎖可変領域の重鎖 C D R ;
 x i i) アミノ酸配列配列番号：119を含む抗体軽鎖可変領域の軽鎖相補性決定領域 (C D R)、及びアミノ酸配列配列番号：118を含む抗体重鎖可変領域の重鎖 C D R ;
 x i i i) アミノ酸配列配列番号：121を含む抗体軽鎖可変領域の軽鎖相補性決定領域 (C D R)、及びアミノ酸配列配列番号：120を含む抗体重鎖可変領域の重鎖 C D R ;
 x i v) アミノ酸配列配列番号：123を含む抗体軽鎖可変領域の軽鎖相補性決定領域 (C D R)、及びアミノ酸配列配列番号：122を含む抗体重鎖可変領域の重鎖 C D R ; または
 x v) アミノ酸配列配列番号：125を含む抗体軽鎖可変領域の軽鎖相補性決定領域 (C D R)、及びアミノ酸配列配列番号：124を含む抗体重鎖可変領域の重鎖 C D R を含む、請求項19～24のいずれか1項に記載の方法。

10

【請求項26】

前記抗体が、0.1mg/kg～100mg/kgの量で投与される、請求項1～25のいずれか1項に記載の方法。

【請求項27】

前記抗体が、1日1回、週に2回、週に1回、隔週、または月に1回投与される、請求項1～26のいずれか1項に記載の方法。

20

【請求項28】

前記抗体が、静脈内に、皮下に、または筋肉内に投与される、請求項1～27のいずれか1項に記載の方法。

【請求項29】

前記抗体が、

a) アミノ酸配列 G F N I K D D Y I H W V (配列番号：9) を含む C D R - H 1 ; アミノ酸配列 I D P A D G H T K Y (配列番号：10) を含む C D R - H 2 ; 及びアミノ酸配列 A R Y G Y G R E V F D Y (配列番号：11) を含む C D R - H 3 と ;

30

b) アミノ酸配列 Q S V D Y D G D S Y M N (配列番号：12) を含む C D R - L 1 ; アミノ酸配列 D A S N L E S G I P (配列番号：13) を含む C D R - L 2 ; 及びアミノ酸配列 Q Q S N E D P W T (配列番号：14) を含む C D R - L 3 とを含む、請求項1～28のいずれか1項に記載の方法。

【請求項30】

前記抗体が、

a) アミノ酸配列 N Y A M S (配列番号：95) を含む C D R - H 1 ; アミノ酸配列 T I S S G G S H T Y Y L D S V K G (配列番号：96) を含む C D R - H 2 ; 及びアミノ酸配列 L F T G Y A M D Y (配列番号：97) を含む C D R - H 3 と ;

40

b) アミノ酸配列 T A S S S V S S S Y L H (配列番号：98) を含む C D R - L 1 ; アミノ酸配列 S T S N L A S (配列番号：99) を含む C D R - L 2 ; 及びアミノ酸配列 H Q Y Y R L P P I T (配列番号：92) を含む C D R - L 3 とを含む、請求項1～28のいずれか1項に記載の方法。

【請求項31】

抗C1s抗体を投与することを含む処置方法の前記有効性のモニタリング方法であって、前記個体から得られた生体試料における自己抗体または同種抗体のレベルを検出することを含み、処置前のレベルと比較して、自己抗体または同種抗体の前記レベルの減少が前記処置の有効性を示す、前記モニタリング方法。

【請求項32】

前記抗C1s抗体が、ヒト化VLフレームワーク領域を含む、請求項31に記載の方法。

50

【請求項 33】

前記抗 C 1 s 抗体が、ヒト化 V H フレームワーク領域を含む、請求項 31 に記載の方法。

【請求項 34】

前記抗 C 1 s 抗体が、ヒト化 V L フレームワーク領域とヒト化 V H フレームワーク領域とを含む、請求項 31 に記載の方法。

【請求項 35】

前記抗 C 1 s 抗体がヒト化されて、かつ

i) アミノ酸配列配列番号：8 を含む抗体軽鎖可変領域の軽鎖相補性決定領域 (C D R)、及びアミノ酸配列配列番号：7 を含む抗体重鎖可変領域の重鎖 C D R ;

i i) アミノ酸配列配列番号：94 を含む抗体軽鎖可変領域の軽鎖相補性決定領域 (C D R)、及びアミノ酸配列配列番号：93 を含む抗体重鎖可変領域の重鎖 C D R ;

i i i) アミノ酸配列配列番号：101 を含む抗体軽鎖可変領域の軽鎖相補性決定領域 (C D R)、及びアミノ酸配列配列番号：100 を含む抗体重鎖可変領域の重鎖 C D R ;

i v) アミノ酸配列配列番号：103 を含む抗体軽鎖可変領域の軽鎖相補性決定領域 (C D R)、及びアミノ酸配列配列番号：102 を含む抗体重鎖可変領域の重鎖 C D R ;

v) アミノ酸配列配列番号：105 を含む抗体軽鎖可変領域の軽鎖相補性決定領域 (C D R)、及びアミノ酸配列配列番号：104 を含む抗体重鎖可変領域の重鎖 C D R ;

v i) アミノ酸配列配列番号：107 を含む抗体軽鎖可変領域の軽鎖相補性決定領域 (C D R)、及びアミノ酸配列配列番号：106 を含む抗体重鎖可変領域の重鎖 C D R ;

v i i) アミノ酸配列配列番号：109 を含む抗体軽鎖可変領域の軽鎖相補性決定領域 (C D R)、及びアミノ酸配列配列番号：108 を含む抗体重鎖可変領域の重鎖 C D R ;

v i i i) アミノ酸配列配列番号：111 を含む抗体軽鎖可変領域の軽鎖相補性決定領域 (C D R)、及びアミノ酸配列配列番号：110 を含む抗体重鎖可変領域の重鎖 C D R ;

i x) アミノ酸配列配列番号：113 を含む抗体軽鎖可変領域の軽鎖相補性決定領域 (C D R)、及びアミノ酸配列配列番号：112 を含む抗体重鎖可変領域の重鎖 C D R ;

x) アミノ酸配列配列番号：115 を含む抗体軽鎖可変領域の軽鎖相補性決定領域 (C D R)、及びアミノ酸配列配列番号：114 を含む抗体重鎖可変領域の重鎖 C D R ;

x i) アミノ酸配列配列番号：117 を含む抗体軽鎖可変領域の軽鎖相補性決定領域 (C D R)、及びアミノ酸配列配列番号：116 を含む抗体重鎖可変領域の重鎖 C D R ;

x i i) アミノ酸配列配列番号：119 を含む抗体軽鎖可変領域の軽鎖相補性決定領域 (C D R)、及びアミノ酸配列配列番号：118 を含む抗体重鎖可変領域の重鎖 C D R ;

x i i i) アミノ酸配列配列番号：121 を含む抗体軽鎖可変領域の軽鎖相補性決定領域 (C D R)、及びアミノ酸配列配列番号：120 を含む抗体重鎖可変領域の重鎖 C D R ;

x i v) アミノ酸配列配列番号：123 を含む抗体軽鎖可変領域の軽鎖相補性決定領域 (C D R)、及びアミノ酸配列配列番号：122 を含む抗体重鎖可変領域の重鎖 C D R ; または

x v) アミノ酸配列配列番号：125 を含む抗体軽鎖可変領域の軽鎖相補性決定領域 (C D R)、及びアミノ酸配列配列番号：124 を含む抗体重鎖可変領域の重鎖 C D R

を含む、請求項 31 ~ 34 のいずれか 1 項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

相互参照

本出願は、2015年6月26日出願の米国特許仮出願第62/185,362号明細書の利益を主張し、本出願は、その全体が参照によって本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

緒言

補体系は、免疫応答の周知のエフェクター機構であり、病原体及びその他の有害な作用物質に対する保護だけでなく、損傷からの回復もまた提供する。補体経路は、典型的には不

10

20

30

40

50

活性形態で体内に存在する多数のタンパク質を含む。古典的補体経路は、C1複合体と称される補体第1成分の活性化によって誘発され、この複合体はC1q、C1r、及びC1sタンパク質からなる。免疫複合体またはその他の活性化因子にC1が結合すると、C1s成分、すなわちフルオロリン酸ジイソプロピル(DFP)感受性セリンプロテアーゼが、補体成分C4及びC2を切断し、古典的補体経路の活性化を開始させる。古典的補体経路は、自己免疫障害及び同種免疫障害を含む、多くの疾患及び障害に關与すると思われる。

【0003】

補体媒介性疾患または障害を処置する化合物が、当該技術分野において必要である。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0004】

本開示は、個体における同種免疫障害または自己免疫障害を処置する方法を提供し；本方法は、個体に補体成分C1sに特異的な有効量の抗体を投与することを含む。本開示は、本処置方法の有効性をモニターする方法を提供し；本方法は、個体から得られた生体試料における自己抗体または同種抗体のレベルを検出することを含む。

【図面の簡単な説明】

【0005】

【図1】Homo sapiens補体C1sタンパク質のアミノ酸配列(配列番号：158)を示す。

【図2】(図2A)正常ヒト血清の存在下においてB細胞受容体アゴニストにより誘導された正常初代ヒトB細胞活性化に対するTNT003の効果を示す。(図2B)正常ヒト血清の存在下においてB細胞受容体アゴニストにより誘導された正常初代ヒトB細胞活性化に対するTNT003の効果を示す。(図2C)正常ヒト血清の存在下においてB細胞受容体アゴニストにより誘導された正常初代ヒトB細胞活性化に対するTNT003の効果を示す。(図2D)正常ヒト血清の存在下においてB細胞受容体アゴニストにより誘導された正常初代ヒトB細胞活性化に対するTNT003の効果を示す。

【図3】(図3A)正常ヒト血清の存在下においてB細胞受容体アゴニストにより誘導された正常初代ヒトB細胞活性化及び増殖に対するTNT003のヒト化バリエーションの効果を示す。(図3B)正常ヒト血清の存在下においてB細胞受容体アゴニストにより誘導された正常初代ヒトB細胞活性化及び増殖に対するTNT003のヒト化バリエーションの効果を示す。(図3C)正常ヒト血清の存在下においてB細胞受容体アゴニストにより誘導された正常初代ヒトB細胞活性化及び増殖に対するTNT003のヒト化バリエーションの効果を示す。

【図4】(図4A)正常ヒト血清の存在下においてB細胞受容体アゴニストにより誘導された正常初代ヒトB細胞活性化に対するC1s阻害剤(TNT003のヒト化バリエーション)、及びC5阻害剤抗体の効果を示す。(図4B)正常ヒト血清の存在下においてB細胞受容体アゴニストにより誘導された正常初代ヒトB細胞活性化に対するC1s阻害剤(TNT003のヒト化バリエーション)、及びC5阻害剤抗体の効果を示す。(図4C)正常ヒト血清の存在下においてB細胞受容体アゴニストにより誘導された正常初代ヒトB細胞活性化に対するC1s阻害剤(TNT003のヒト化バリエーション)、及びC5阻害剤抗体の効果を示す。

【図5】(図5A)正常ヒト血清の存在下においてB細胞受容体アゴニストにより誘導された正常初代ヒトB細胞活性化に対する様々なC1s阻害剤抗体、及びC5阻害剤抗体の効果を示す。(図5B)正常ヒト血清の存在下においてB細胞受容体アゴニストにより誘導された正常初代ヒトB細胞活性化に対する様々なC1s阻害剤抗体、及びC5阻害剤抗体の効果を示す。(図5C)正常ヒト血清の存在下においてB細胞受容体アゴニストにより誘導された正常初代ヒトB細胞活性化に対する様々なC1s阻害剤抗体、及びC5阻害剤抗体の効果を示す。

【発明を実施するための形態】

10

20

30

40

50

【0006】

定義

「抗体」及び「免疫グロブリン」という用語は、あらゆるアイソタイプの抗体または免疫グロブリン、抗原への特異的結合を保持する抗体の断片、例えば、これらに限定されないがFab、Fv、scFv、及びFd断片を含み、キメラ抗体、ヒト化抗体、一本鎖抗体(scAb)、単ドメイン抗体(dAb)、単ドメイン重鎖抗体、単ドメイン軽鎖抗体、二重特異性抗体、多重特異性抗体、ならびに抗体の抗原-結合(本明細書では抗原結合とも称される)部分及び非抗体タンパク質を含む融合タンパク質を含む。抗体は、例えば、放射性同位体、検出可能な生成物を生成する酵素、蛍光タンパク質などで検出可能なように標識され得る。抗体は、その他の部分、例えば、特異的結合対のメンバーなど、例えば、ビオチン(ビオチン-アビジン特異的結合対のメンバー)などにさらに複合化され得る。抗体は固体支持体にも結合され得、支持体はポリスチレンプレートまたはポリスチレンビーズなどを含むが、これらに限定されない。また、この用語は、抗原への特異的結合を保持するFab'、Fv、F(ab')₂、及びまたはその他の抗体断片、ならびにモノクローナル抗体も包含する。本明細書で使用される場合、モノクローナル抗体は、同一細胞、すなわち、その全てが細胞複製の反復によって単一細胞から産生された細胞の群により産生される抗体である。すなわち、細胞のクローンは、単一の抗体種のみを産生する。モノクローナル抗体は、ハイブリドーマ作製技術を使用して作製され得るが、当業者に既知のその他の作製方法も使用され得る(例えば、抗体ファージディスプレイライブラリーから誘導される抗体)。抗体は、一価または二価であり得る。抗体はIgモノマーであり得、これは4つのポリペプチド鎖、すなわちジスルフィド結合によって連結された2本の重鎖及び2本の軽鎖からなる「Y字型」分子である。抗体は、任意のアイソタイプの重鎖及び/または軽鎖定常領域を含み得；例えば、抗体は、IgG1、IgG2a、IgG2b、IgG3、またはIgG4であり得て、ラムダまたはカッパ軽鎖を有し得る。重鎖定常領域は、Fc受容体(例えば、FcRn)への結合に変化(例えば、増加)を有するバリエーションであり得る。

10

20

【0007】

「ヒト化免疫グロブリン」という用語は、本明細書で使用される場合、異なる起源の免疫グロブリン部分を含む免疫グロブリンを指し、少なくとも一部分がヒト起源のアミノ酸配列を含む。例えば、ヒト化抗体は、必要な特異性を有する非ヒト起源の、例えばマウスなどの免疫グロブリンに由来する部分、及びヒト起源の免疫グロブリン配列(例えば、キメラ免疫グロブリン)に由来する部分を含み得、それらは従来技術(例えば、合成)によって化学的に互いに結合される、または遺伝子工学技術を使用して連続ポリペプチドとして調製される(例えば、キメラ抗体のタンパク質部分をコードするDNAを発現させて、連続ポリペプチド鎖を産生させることができる)。ヒト化免疫グロブリンの別の例は、非ヒト起源の抗体に由来するCDRならびにヒト起源の軽鎖及び/または重鎖に由来するフレームワーク領域を含む1本以上の免疫グロブリン鎖を含有する免疫グロブリン(例えば、フレームワーク変化を有するまたは有しないCDRグラフト抗体)である。キメラまたはCDRグラフト一本鎖抗体も、ヒト化免疫グロブリンという用語に包含される。例えば、Cabilly et al.、米国特許第4,816,567号明細書；Cabilly et al.、欧州特許第0,125,023(B1)号明細書；Boss et al.、米国特許第4,816,397号明細書；Boss et al.、欧州特許第0,120,694(B1)号明細書；Neuberger, M.S. et al.、WO86/01533；Neuberger, M.S. et al.、欧州特許第0,194,276(B1)号明細書；Winter、米国特許第5,225,539号明細書；Winter、欧州特許第0,239,400(B1)号明細書；Padlan, E.A. et al.、欧州特許出願第0,519,596(A1)号明細書を参照のこと。また、一本鎖抗体に関しては、Ladner et al.、米国特許第4,946,778号明細書；Huston、米国特許第5,476,786号明細書；及びBird, R.E. et al., Science, 242:423-426(1988)も参照の

30

40

50

こと。

【0008】

例えば、ヒト化免疫グロブリンは、所望のヒト化鎖をコードする遺伝子（例えば、cDNA）を調製するために合成及び/または組換え核酸を使用して作製され得る。例えば、ヒト化可変領域をコードする核酸（例えば、DNA）配列は、ヒト鎖またはヒト化鎖をコードするDNA配列を改変するPCR突然変異誘発法を使用して構築され得、例えば、あらかじめヒト化した可変領域からのDNA鋳型などである（例えば、Kamman, M., et al., Nucl. Acids Res., 17: 5404 (1989); Sato, K., et al., Cancer Research, 53: 851-856 (1993); Daugherty, B. L. et al., Nucleic Acids Res., 19(9): 2471-2476 (1991); 及び Lewis, A. P. and J. S. Crowe, Gene, 101: 297-302 (1991)を参照のこと）。これらの方法またはその他の好適な方法を使用して、バリエーションもまた容易に作製され得る。例えば、クローン化可変領域が突然変異誘発され得、所望の特異性を有するバリエーションをコードする配列が選択され得る（例えば、ファージライブラリーから；例えば、Kreber et al., 米国特許第5, 514, 548号明細書；1993年4月1日公開のHoogenboom et al., WO93/06213）を参照のこと）。

10

【0009】

「抗体断片」は、インタクトな抗体の一部分、例えば、インタクトな抗体の抗原結合領域または可変領域を含む。抗体断片の例としては、Fab、Fab'、F(ab')₂、及びFv断片；ダイアボディ；直鎖状抗体（Zapata et al., Protein Eng., 8(10): 1057-1062 (1995)）；ドメイン抗体（dAb；Holt et al. (2003) Trends Biotechnol. 21: 484）；一本鎖抗体分子；ならびに抗体断片から形成される多重特異性抗体が挙げられる。抗体のパパイン消化により、「Fab」断片と呼ばれる、各々が単一の抗原-結合部位を有する2つの同一抗原-結合断片、及びその名称が容易に結晶化する能力を反映している残りの「Fc」断片が作製される。ペプシン処理により、2つの抗原結合部位を有し、依然として抗原を架橋することができるF(ab')₂断片が生じる。

20

【0010】

「Fv」は、完全な抗原-認識部位及び抗原-結合部位を含有する最小の抗体断片である。この領域は、強固に非共有会合した、1つの重鎖可変ドメインと1つの軽鎖可変ドメインとの二量体からなる。この構成では、各可変ドメインの3つのCDRが相互作用して、V_H-V_L二量体の表面上に抗原-結合部位を規定する。合わせて、6つのCDRが抗原-結合特異性を抗体に付与する。しかしながら、単一の可変ドメイン（または抗原に対して特異的な3つのCDRのみを含むFvの半分）でさえ、完全な結合部位よりも親和性は低くなるが、抗原を認識して結合する能力を有する。

30

【0011】

「Fab」断片は、軽鎖の定常ドメイン及び重鎖の第1定常ドメイン（CH₁）も含有する。Fab断片は、重鎖CH₁ドメインのカルボキシル末端に、抗体ヒンジ領域からの1つ以上のシステインを含む数個の残基が付加されている点でFab'断片とは異なる。Fab'-SHは、定常ドメインのシステイン残基（複数可）が遊離チオール基を持つFab'の本明細書における名称である。F(ab')₂抗体断片は元々、Fab'断片の間にヒンジシステインを有するFab'断片の対として産生された。抗体断片のその他の化学結合もまた既知である。

40

【0012】

任意の脊椎動物種からの抗体（免疫グロブリン）の「軽鎖」は、それらの定常ドメインのアミノ酸配列に基づいて、カッパ及びラムダと呼ばれる、明らかに異なる2つのタイプのうち一方に割り当てられ得る。免疫グロブリンは、それらの重鎖定常ドメインのアミノ酸配列に応じて、異なるクラスに割り当てられ得る。免疫グロブリンには5つの主要なクラ

50

ス：Ig A、Ig D、Ig E、Ig G、及びIg Mが存在し、これらのクラスのいくつかは、さらにサブクラス（アイソタイプ）、例えば、Ig G 1、Ig G 2、Ig G 3、Ig G 4、Ig A、及びIg A 2に分類され得る。サブクラスは、さらに、例えばIg G 2 a及びIg G 2 bというタイプに分類され得る。

【0013】

「一本鎖Fv」または「sFv」または「scFv」抗体断片は、抗体のV_H及びV_Lドメインを含み、これらのドメインは単一のポリペプチド鎖中に存在する。いくつかの実施形態では、Fvポリペプチドは、V_HドメインとV_Lドメインとの間にポリペプチドリッパをさらに含み、それによりsFvは、抗原結合のために所望の構造を形成することが可能になる。sFvの概説については、Pluckthun in The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, vol. 113, Rosenberg and Moore eds., Springer-Verlag, New York, pp. 269-315 (1994)を参照のこと。

10

【0014】

「ダイアボディ」という用語は、2つの抗原-結合部位を有する小さな抗体断片を指し、この断片は、同じポリペプチド鎖（V_H-V_L）中に、軽鎖可変ドメイン（V_L）に連結された重鎖可変ドメイン（V_H）を含む。同じ鎖上の2つのドメイン間に、対形成するには短すぎるリンカーを使用することにより、ドメインは、別の鎖の相補的ドメインと強制的に対形成し、2つの抗原-結合部位を作製する。ダイアボディは、例えば、EP 404,097; WO 93/11161; 及びHollinger et al. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 6444-6448でより完全に記載されている。

20

【0015】

本明細書で使用される場合、「親和性」という用語は、2つの薬剤（例えば、抗体及び抗原）の可逆的結合についての平衡定数を指し、解離定数（K_D）として表される。親和性は、無関係なアミノ酸配列についての抗体の親和性に比べて、少なくとも1倍超、少なくとも2倍超、少なくとも3倍超、少なくとも4倍超、少なくとも5倍超、少なくとも6倍超、少なくとも7倍超、少なくとも8倍超、少なくとも9倍超、少なくとも10倍超、少なくとも20倍超、少なくとも30倍超、少なくとも40倍超、少なくとも50倍超、少なくとも60倍超、少なくとも70倍超、少なくとも80倍超、少なくとも90倍超、少なくとも100倍超、もしくは少なくとも1,000倍超、またはそれを超える親和性であり得る。標的タンパク質に対する抗体の親和性は、例えば、約100ナノモル濃度（nM）～約0.1nM、約100nM～約1ピコモル濃度（pM）、もしくは約100nM～約1フェムトモル濃度（fM）またはそれを超える親和性であり得る。本明細書で使用される場合、「アビディティ」という用語は、希釈後の解離に対する、2つ以上の薬剤を含む複合体の抵抗性を指す。「免疫反応性」及び「選択的に結合する」という用語は、抗体及び/または抗原-結合断片に関して、本明細書では同じ意味で使用される。

30

【0016】

「結合」という用語は、例えば、共有結合、静電結合、疎水結合、ならびに塩橋及び水架橋などの相互作用を含むイオン結合及び/または水素結合相互作用による、2分子間の直接会合を指す。本抗C1s抗体は、補体C1sタンパク質内のエピトープに特異的に結合する。「特異的結合」は、少なくとも約10⁻⁷M以上、例えば、5×10⁻⁷M、10⁻⁸M、5×10⁻⁸M、及びそれを超える親和性を有する結合を指す。「非特異的結合」は、約10⁻⁷M未満の親和性を有する結合、例えば、10⁻⁶M、10⁻⁵M、10⁻⁴Mなどの親和性を有する結合を指す。

40

【0017】

本明細書で使用される場合、「CDR」または「相補性決定領域」という用語は、重鎖ポリペプチド及び軽鎖ポリペプチドの両方の可変領域内で見出される非連続抗原結合部位を意味することを意図する。CDRは、Kabata et al., J. Biol. Chem. 252: 6609-6616 (1977); Kabata et al., U.S. D

50

ept. of Health and Human Services, 「Sequences of proteins of immunological interest」(1991) (本明細書では、Kabata 1991とも称される); Chothia et al., J. Mol. Biol. 196: 901-917 (1987) (本明細書では、Chothia 1987とも称される); 及び MacCallum et al., J. Mol. Biol. 262: 732-745 (1996) によって記載されていて、その定義は、互いに比較した場合、アミノ酸残基の重複またはサブセットを含む。それにもかかわらず、抗体またはそのグラフト抗体もしくはバリエーションのCDRを指すいずれの定義の適用も、本明細書で定義及び使用される場合、その用語の範囲内であることを意図する。アミノ酸残基がCDRを包含し、上記引用文献の各々によって定義される場合、以下の表1に比較として記載される。表2に列挙されたCDRは、Kabata 1991に従って定義された。

10

【表1】

表1: CDRの定義

	Kabata ¹	Chothia ²	MacCallum ³
V _H CDR-1	31-35	26-32	30-35
V _H CDR-2	50-65	53-55	47-58
V _H CDR-3	95-102	96-101	93-101
V _L CDR-1	24-34	26-32	30-36
V _L CDR-2	50-56	50-52	46-55
V _L CDR-3	89-97	91-96	89-96

20

¹ 残基の番号付けは、上記Kabataらの命名法に従う

² 残基の番号付けは、上記Chothiaらの命名法に従う

³ 残基の番号付けは、上記MacCallumらの命名法に従う

【0018】

本明細書で使用される場合、「CDR-L1」、「CDR-L2」、及び「CDR-L3」という用語は、軽鎖可変領域において、それぞれ第1CDR、第2CDR、及び第3CDRを指す。本明細書で使用される場合、「CDR-H1」、「CDR-H2」、及び「CDR-H3」という用語は、重鎖可変領域において、それぞれ第1CDR、第2CDR、及び第3CDRを指す。本明細書で使用される場合、「CDR-1」、「CDR-2」、及び「CDR-3」という用語は、どちらか一方の鎖の可変領域において、それぞれ第1CDR、第2CDR及び第3CDRを指す。

30

【0019】

本明細書で使用される場合、「フレームワーク」という用語は、抗体可変領域に関連して使用される場合、抗体の可変領域内におけるCDR領域の外側にある全てのアミノ酸残基を意味することを意図する。可変領域フレームワークは、一般に約100~120アミノ酸長の不連続アミノ酸配列であるが、CDR以外のそれらのアミノ酸のみについて言及することを意図する。本明細書で使用される場合、「フレームワーク領域」という用語は、CDRによって分離されるフレームワークの各ドメインを意味することを意図する。

40

【0020】

「単離された」抗体は、その自然環境の成分から同定、分離かつ/または回収されたものである。その自然環境の汚染成分は、抗体の診断的または治療的使用を妨げることになる材料であり、酵素、ホルモン、及びその他のタンパク質様または非タンパク質様溶質を含み得る。いくつかの実施形態では、抗体は、(1)ローリー法により決定される場合、抗体の90重量%超、95重量%超、もしくは98重量%超、例えば、99重量%超まで、(2)スピニングカップシークエネーターの使用により、N末端もしくは内部アミノ酸配列の少なくとも15残基を得るのに十分な程度まで、または(3)クーマシーブルーもしくは銀染色を使用して、還元もしくは非還元条件下でのドデシル硫酸ナトリウム-ポリア

50

クリルアミドゲル電気泳動 (SDS-PAGE) により均一になるまで精製されるだろう。単離された抗体は、組換え細胞内に *in situ* の抗体を含むが、これは抗体の自然環境における少なくとも1種の成分が存在しないことになるからである。いくつかの場合には、単離された抗体は、少なくとも1つの精製ステップにより調製されることになる。

【0021】

「ポリペプチド」、「ペプチド」、及び「タンパク質」という用語は、本明細書では同じ意味として使用され、任意の長さのアミノ酸ポリマー形態を指し、それらは遺伝的にコードされたアミノ酸及び非遺伝的にコードされたアミノ酸、化学的または生化学的に修飾または誘導体化されたアミノ酸、ならびに修飾されたペプチド骨格を有するポリペプチドを含み得る。本用語は、異種アミノ酸配列を有する融合タンパク質、N末端メチオニン残基を有するまたは有しない、異種及び同種リーダー配列を有する融合体；免疫学的にタグ付けされたタンパク質などを含むが、これらに限定されない融合タンパク質を含む。

10

【0022】

本明細書で使用される場合、「処置」、「処置すること」、「処置する」などの用語は、所望の薬理学的かつ/または生理学的効果を得ることを指す。その効果は、疾患もしくはその症状を完全にもしくは部分的に予防する観点から予防的であり得る、かつ/または疾患及び/もしくは疾患に起因する有害作用の部分的もしくは完全な治癒の観点から治療的であり得る。「処置」は、本明細書で使用される場合、哺乳動物における、特にヒトにおける疾患のあらゆる処置を網羅し、(a) 疾患に至る素因があり得るが、疾患を有するとはまだ診断されていない対象で疾患が生じるのを予防すること；(b) 疾患を阻害すること、すなわちその発症を阻止すること；及び(c) 疾患を軽減すること、すなわち疾患の退縮を引き起こすことを含む。

20

【0023】

「個体」、「対象」、「宿主」、及び「患者」という用語は、本明細書では同じ意味として使用され、哺乳動物を指し、ネズミ(ラット、マウス)、非ヒト霊長類、ヒト、イヌ科、ネコ科、有蹄動物(例えば、ウマ科、ウシ科、ヒツジ属、ブタ、ヤギ属)などを含むが、これらに限定されない。また、これらの用語は、補体系を有するあらゆる動物、例えば、哺乳動物、魚類、及び一部の無脊椎動物なども包含する。そのため、これらの用語は、補体系を含有する哺乳動物、魚類、及び無脊椎動物の伴侶動物、農業動物、使役動物、動物園の動物、ならびに実験動物を含む。

30

【0024】

「治療有効量」または「効能量」は、疾患を処置するために哺乳動物またはその他の対象に投与される場合、疾患に対してこのような処置を達成するのに十分な抗補体C1s抗体の量を指す。「治療有効量」は、抗補体C1s抗体、疾患及びその重症度ならびに処置されるべき対象の年齢、体重などに応じて変動することになる。

【0025】

「生体試料」は、個体から得られる様々な試料タイプを包含し、診断アッセイまたはモニタリングアッセイで使用され得る。この定義は、血液及び生体由来のその他の液体試料、固体組織試料、例えば、生検材料または組織培養物またはそれらに由来する細胞及びそれらの子孫などを包含する。この定義は、それらの調達後に任意の方法で、例えば、試薬による処理、可溶化、またはポリヌクレオチドなどのある種の成分の濃縮などにより操作された試料も含む。「生体試料」という用語は臨床試料を包含し、培養細胞、細胞上清、細胞溶解物、血清、血漿、生体液、及び組織試料も含む。「生体試料」という用語は、尿、唾液、脳脊髄液、間質液、眼液、滑液、血漿及び血清などの血液画分などを含む。「生体試料」という用語は、固体組織試料、組織培養試料、及び細胞試料も含む。

40

【0026】

本発明をさらに記載する前に、本発明は、記載された特定の実施形態に限定されず、したがって当然変更されてもよいと理解されるべきである。本発明の範囲が添付の特許請求の範囲によってのみ限定されることになるため、本明細書で使用される専門用語は、特定の実施形態の記載のみを目的とし、限定することを意図するものではないこともまた理解さ

50

れるべきである。

【0027】

値の範囲が提供される場合、その範囲及び任意のその他の記載された範囲の上限値と下限値との間またはその記載された範囲内の間の値間における、その範囲間の各値は、その文脈に別段の明確な指示がない限り、下限値の単位の10分の1まで本発明内に包含されると理解される。これらのより狭い範囲の上限値及び下限値は、独立してより狭い範囲内に含まれてよく、本発明内にも包含されて、記載された範囲における任意の具体的に除外された限度に従う。記載された範囲が上限値及び下限値の一方または両方を含む場合、これらの含まれる限度のいずれかまたは両方を除外する範囲もまた本発明に含まれる。

【0028】

別段の規定がない限り、本明細書で使用される全ての専門用語及び科学用語は、本発明が属する分野の当業者によって一般に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書に記載されたものと類似のまたは同等の任意の方法及び材料が、本発明の実施または試験でも使用され得るが、好ましい方法及び材料は以下に記載される。本明細書で言及される全ての刊行物は、参照によって本明細書に組み込まれ、引用される刊行物に関連して方法及び/または材料を開示かつ記載する。

【0029】

本明細書及び添付の特許請求の範囲において使用される場合、単数形「a」、「an」、及び「the」は、その文脈に別段の明確な指示がない限り、複数の指示対象を含むことに留意しなければならない。したがって、例えば、「抗C1s抗体」への言及は、複数のこのような抗体を含み、「自己免疫障害」への言及は、1種以上の自己免疫障害及び当業者に既知のそれらの等価物などに対する言及を含む。特許請求の範囲は、任意の随機的要素を除外するために記載されてよいことにさらに留意されたい。そのため、本記載は、請求要素の列挙に関連して「solely（単に）」、「only（のみ）」などの排他的用語の使用、または「negative（消極的な）」限定の使用のための先行詞として機能することを意図とする。

【0030】

明確にするために、個別の実施形態と関連して記載される本発明のある種の特徴は、単一の実施形態と組み合わせ提供されてもよいと理解される。逆に、簡潔にするために、単一の実施形態と関連して記載される本発明の様々な特徴は、個別にまたは任意の好適なサブコンビネーションで提供されてもよい。本発明に関する実施形態の全ての組合せは、あたかも各々全ての組合せが個別かつ明示的に開示されたかのように、本発明によって具体的に包含されて、本明細書で開示される。加えて、様々な実施形態及びそれらの要素の全てのサブコンビネーションはまた、あたかも各々全てのこのようなサブコンビネーションが個別かつ明示的に本明細書に開示されたかのように、本発明によって具体的に包含されて、本明細書で開示される。

【0031】

本明細書で述べられる刊行物は、本出願の出願日前の、それらの開示のためにのみ提供される。本明細書において、本発明は、先行発明によってこのような刊行物に先行する権利が付与されないことを認めるものと解釈されるべきではない。さらに、提供される公開日は、実際の公開日と異なる場合があり、個別に確認することを必要とする場合もある。

【0032】

（発明を実施するための形態）

本開示は、個体における同種免疫障害または自己免疫障害を処置する方法を提供し；本方法は、個体に補体成分C1sに特異的な有効量の抗体を、自己抗体または同種抗体力価のレベルを減少させるのに効果的な量及び期間で投与することを含む。本開示は、本処置方法の有効性をモニターする方法を提供し；本方法は、個体から得られた生体試料における自己抗体または同種抗体のレベルを検出することを含む。

【0033】

処置方法

10

20

30

40

50

本開示は、個体における同種免疫障害または自己免疫障害を処置する方法を提供する。本方法は、個体に補体成分 C 1 s に特異的な有効量の抗体を投与することを含む。抗 C 1 s 抗体は、自己抗体または同種抗体力価のレベルを減少させるのに効果的な量及び期間で投与される。抗 C 1 s 抗体を投与することは、個体における自己抗体または同種抗体のレベルを減少させるのに効果的である。

【0034】

自己免疫抗体のレベルを減少させること

いくつかの場合には、抗 C 1 s 抗体の有効量は、自己免疫障害を有する個体に 1 回以上の用量で、ある期間にわたって投与される場合、抗 C 1 s 抗体による処置の不存在下で個体における自己抗体のレベルと比較して、または抗 C 1 s 抗体による処置前の個体における自己抗体のレベルと比較して、個体における自己抗体のレベルを、少なくとも 10%、少なくとも 15%、少なくとも 20%、少なくとも 25%、少なくとも 30%、少なくとも 35%、少なくとも 40%、少なくとも 45%、少なくとも 50%、少なくとも 60%、少なくとも 70%、少なくとも 80%、少なくとも 90%、または 90% 超減少させるのに効果的な量である。

10

【0035】

自己抗体としては、例えば、抗核抗体、抗好中球抗体、抗リボ核タンパク質抗体、抗一本鎖 DNA 抗体、抗 La / SSA 抗体、抗 La / SS - B 抗体、抗セントロメア抗体、抗神経細胞核抗体 - 2、抗二本鎖 DNA 抗体、抗 Jo1 抗体（自己抗原が、ヒスチジン - tRNA リガーゼである場合）、抗 Smith 抗体（自己抗原が、snRNP コアタンパク質である場合）、抗トポイソメラーゼ抗体、抗ヒストン抗体、抗 p 62 抗体（自己抗原が、ヌクレオポリン 62 である場合）、抗 sp 100 抗体（自己抗原が、sp 100 核抗原である場合）、抗トランスグルタミナーゼ抗体、抗ガングリオシド抗体、抗トロンピン抗体、抗アクチン抗体、抗好中球細胞質抗体、抗シグナル認識粒子抗体、抗 DNA 抗体、抗 Rho 抗体、抗コラーゲン抗体、抗 I 抗原抗体、抗 i 抗原抗体、抗コラーゲン XV II 抗体、抗 Rho / SSA 抗体、抗リン脂質抗体、抗平滑筋（抗 Sm）抗体、抗ミトコンドリア抗体、抗アセチルコリン受容体抗体、ヒスチジル tRNA シンテターゼ（HisRS）に対する抗体、抗電位依存性カルシウムチャンネル抗体、抗電位依存性カリウムチャンネル抗体、抗糖タンパク質 II b / III a 抗体、抗糖タンパク質 I b / IX 抗体、寒冷凝集素（例えば、赤血球と結合する抗体、例えば、抗 I 抗原抗体、抗 i 抗原抗体、抗 Pr 抗原抗体など）、抗アクアポリン 4 抗体、抗筋特異的キナーゼ（MuSK）抗体などが挙げられる。自己抗体としては、自己抗原、例えば、ミエリン塩基性タンパク質、コラーゲン（例えば、コラーゲン XI 型、コラーゲン XV II 型）、ヒト軟骨 gp 39、クロモグラニン A、gp 130 - RAPS、プロテオリピドタンパク質、フィブリラリン、Rho 自己抗原、I 抗原、i 抗原、Pr 抗原、核タンパク質、核小体タンパク質（例えば、核小体低分子タンパク質）、甲状腺刺激因子受容体、ヒストン、糖タンパク質 gp 70、リボソームタンパク質、ピルビン酸デヒドロゲナーゼデヒドロリポアミド（dehydroliipoamide）アセチルトランスフェラーゼ、毛包抗原、IgG、ヒトトロポミオシンアイソフォーム 5、ミトコンドリアタンパク質、膵臓細胞タンパク質、ミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク質、インスリン、グルタミン酸デカルボキシラーゼ（GAD）、グルテン、アセチルコリン受容体、アクアポリン 4、筋特異的キナーゼ（MuSK）、糖タンパク質 II b / III a、糖タンパク質 I b / IX、赤血球抗原、血小板抗原などに対する抗体が挙げられる。

20

30

40

【0036】

自己抗体のレベルを決定する方法は、当該技術分野において既知であり、任意の既知の方法が使用され得る。好適な方法の例としては、免疫学的方法、例えば、酵素結合免疫吸着法（ELISA）、ラテラルフローイムノアッセイ（LFIA；ラテラルフローイムノクロマトグラフィーアッセイとしても知られる）、拡散イムノアッセイ（DIA）、蛍光イムノアッセイ（FIA）、化学発光イムノアッセイ（CLIA）計数イムノアッセイ（CIA）、磁気イムノアッセイ（MIA）、ラジオイムノアッセイ（RIA）などが挙げら

50

れる。例えば、検出可能な標識自己抗原は、それぞれの自己抗体を検出するためにアッセイで使用され得る。処置されている個体から得られた生体試料中に存在する自己抗体が固定化され得；固定化自己抗体と接触する検出可能な標識自己抗原が複合体を形成する場合、検出可能な標識の存在または量は、生体試料中の自己抗体の存在または量を示す。

【0037】

いくつかの場合には、本開示の処置方法は、a) 個体に補体 C 1 s と特異的に結合する抗体を、自己抗体力価のレベルを減少させるのに効果的な量及び期間で投与すること；ならびに b) 個体から得られた生体試料における自己抗体のレベルを検出することを含む。処置前のレベルよりも低い、個体から得られた生体試料における自己抗体のレベルは、処置の有効性を示し得る。処置前のレベルよりも有意に低くはない、個体から得られた生体試料における自己抗体のレベルは、投与の用量及び/もしくは期間ならびに/または投与頻度を増加させる必要性を示し得る。処置前のレベルよりも高い、個体から得られた生体試料における自己抗体のレベルは、投与の用量及び/もしくは期間ならびに/または投与頻度を増加させる必要性を示し得る。

10

【0038】

いくつかの場合には、本開示の処置方法は、a) 個体に補体 C 1 s と特異的に結合する抗体を、自己抗体力価のレベルを減少させるのに効果的な量及び期間で投与すること；b) 個体から得られた生体試料における自己抗体のレベルを検出すること；ならびに c) 検出レベルに基づいて抗 C 1 s 抗体の用量を調整することを含む。

20

【0039】

いくつかの場合には、抗 C 1 s 抗体の有効量は、自己免疫障害を有する個体に 1 回以上の用量で、ある期間にわたって投与される場合、抗 C 1 s 抗体による処置の不存在下で個体における B 細胞活性化のレベルと比較して、または抗 C 1 s 抗体による処置前の個体における B 細胞活性化のレベルと比較して、個体における B 細胞活性化を、少なくとも 10 %、少なくとも 15 %、少なくとも 20 %、少なくとも 25 %、少なくとも 30 %、少なくとも 35 %、少なくとも 40 %、少なくとも 45 %、少なくとも 50 %、少なくとも 60 %、少なくとも 70 %、または少なくとも 80 % 減少させるのに効果的な量である。

【0040】

本開示は、自己免疫障害を有する個体において B 細胞活性化を減少させる方法を提供し；本方法は、個体に補体成分 C 1 s に特異的な有効量の抗体を投与することを含む。抗 C 1 s 抗体は、B 細胞活性化のレベルを減少させるのに効果的な量及び期間で投与される。いくつかの場合には、処置の有効性は、抗 C 1 s 抗体の投与後にモニターされる。いくつかの場合には、抗 C 1 s 抗体の用量は、モニタリングの結果に基づいて調整される。したがって、いくつかの場合には、本開示の方法は、a) 個体に補体成分 C 1 s に特異的な有効量の抗体を投与すること；及び b) 個体から得られた生体試料における B 細胞活性化のレベルを検出することを含む投与の有効性をモニターすることを含む。いくつかの場合には、本開示の方法は、a) 個体に補体成分 C 1 s に特異的な有効量の抗体を投与すること；b) 個体から得られた生体試料における B 細胞活性化のレベルを検出することを含む投与の有効性をモニターすること；及び c) B 細胞活性化の検出レベルに基づいて抗 C 1 s 抗体の用量を調整することを含む。生体試料は B 細胞を含む。例えば、生体試料は、B 細胞を含有する血液試料またはその他の液体もしくは組織試料であり得る。B 細胞は、生体試料から単離され得る。

30

40

【0041】

B 細胞活性化は、例えば、カルシウム流を含む任意の簡便な方法を使用して決定され得る。カルシウム流は、蛍光カルシウム指示薬を使用して決定され得る。蛍光カルシウム指示薬は当該技術分野において既知であり、これらとしては、fura - 2、bis - fura 2、indo - 1、Quin - 2、Quin - 2 AM、ベンゾチアザ - 1、ベンゾチアザ - 2、indo - 5 F、Fura - FF、BTC、Mag - Fura - 2、Mag - Fura - 5、Mag - Indo - 1、fluo - 3、rhod - 2、fura - 4 F、fura - 5 F、fura - 6 F、fluo - 4、fluo - 5 F、fluo - 5 N、O

50

regon Green 488 BAPTA、Calcium Green、カルセイン、Fura-C18、Calcium Green-C18、Calcium Orange、Calcium Crimson、Calcium Green-5N、Magnesium Green、Oregon Green 488 BAPTA-1、Oregon Green 488 BAPTA-2、X-rhod-1、Fura Red、Rhod-5F、Rhod-5N、X-Rhod-5N、Mag-Rhod-2、Mag-X-Rhod-1、Fluo-5N、Fluo-5F、Fluo-4FF、Mag-Fluo-4、エクオリン、デキストラン複合体またはこれらの色素のいずれかにおける任意のその他の誘導体、及びその他のものが挙げられるが、これらに限定されない(例えば、Molecular Probes、ユージーンのカatalogまたはインターネットサイトを参照し、また、Nuccitelli, ed., Methods in Cell Biology, Volume 40: A Practical Guide to the Study of Calcium in Living Cells, Academic Press (1994); Lambert, ed., Calcium Signaling Protocols (Methods in Molecular Biology Volume 114), Humana Press (1999); W. T. Mason, ed., Fluorescent and Luminescent Probes for Biological Activity. A Practical Guide to Technology for Quantitative Real-Time Analysis, Second Ed, Academic Press (1999); Calcium Signaling Protocols (Methods in Molecular Biology), 2005, D. G. Lambert, ed., Humana Press. も参照のこと)。

【0042】

B細胞活性化は、例えば、B細胞活性化及び分化の細胞表面マーカーを評価することを含む、その他の簡便な方法を使用して決定され得る。細胞表面活性化マーカーとしては、フローサイトメトリー、免疫組織化学、免疫蛍光法、及び当分野で利用されるその他の方法を使用してモニターされ得るCD23、CD25、CD27、CD30、CD38、CD69、CD80、CD86、CD135などが挙げられるが、これらに限定されない。さらに、ナイーブな未分化B細胞に特異的な細胞表面マーカーが、循環中におけるナイーブ細胞対活性化細胞の比率を評価するためにモニターされ得る。ナイーブ細胞のマーカーとしては、IgM、CD10、及びその他のこのようなマーカーが挙げられるが、これらに限定されない。さらに、細胞内活性化マーカー、例えば、転写因子、ホスホシグナル伝達タンパク質、及びサイトカインなどもまた、B細胞の活性化及び増殖状態を評価するためにモニターされ得る。モニターされ得る転写因子としては、Oct-2、Pax-5、Blimp-1、Bcl-6、XPB-1などが挙げられるが、これらに限定されない。モニターされ得るホスホシグナル伝達タンパク質としては、ホスホ-Akt、ホスホ-Btk、ホスホ-Syk、ホスホ-BLNK、ホスホ-CD20/BL-CAM、ホスホ-IKK、ホスホ-NF- κ B、ホスホ-mTORなどが挙げられるが、これらに限定されない。モニターされ得るサイトカインとしては、IL-2、IL-4、IL-6、IFN- γ 、IL-10、IL-12、TNF- α 、TGF- β などが挙げられるが、これらに限定されない。転写因子、ホスホシグナル伝達タンパク質及びサイトカインの評価は、患者の全血、血漿、または血清において評価される細胞のフローサイトメトリー、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応(RT-PCR)、免疫蛍光法、加えてサイトカインレベルの酵素結合免疫吸着法(ELISA)、及び当分野で既知のその他の方法により評価され得る。さらに、B細胞サイズ及び粒度は、B細胞の活性化状態を評価するために、フローサイトメトリー、顕微鏡法、及び当分野で既知のその他の方法によりモニターされ得る。

【0043】

いくつかの場合には、抗C1s抗体の有効量は、自己免疫障害を有する個体に1回以上の用量で、ある期間にわたって投与される場合、抗C1s抗体による処置の不存在下で個体

における B 細胞増殖のレベルと比較して、または抗 C 1 s 抗体による処置前の個体における B 細胞増殖のレベルと比較して、個体における B 細胞増殖を、少なくとも 10 %、少なくとも 15 %、少なくとも 20 %、少なくとも 25 %、少なくとも 30 %、少なくとも 35 %、少なくとも 40 %、少なくとも 45 %、少なくとも 50 %、少なくとも 60 %、少なくとも 70 %、または少なくとも 80 % 減少させるのに効果的な量である。

【 0 0 4 4 】

いくつかの場合には、抗 C 1 s 抗体の有効量は、自己免疫障害を有する個体に 1 回以上の用量で、ある期間にわたって投与される場合、抗 C 1 s 抗体による処置の不存在下で個体における自己反応性 B 細胞の数と比較して、または抗 C 1 s 抗体による処置前の個体における自己反応性 B 細胞の数と比較して、個体における自己反応性 B 細胞の数を、少なくとも 10 %、少なくとも 15 %、少なくとも 20 %、少なくとも 25 %、少なくとも 30 %、少なくとも 35 %、少なくとも 40 %、少なくとも 45 %、少なくとも 50 %、少なくとも 60 %、少なくとも 70 %、または少なくとも 80 % 減少させるのに効果的な量である。

10

【 0 0 4 5 】

本開示は、自己免疫障害を有する個体において B 細胞増殖を減少させる方法を提供し；本方法は、個体に補体成分 C 1 s に特異的な有効量の抗体を投与することを含む。抗 C 1 s 抗体は、B 細胞増殖のレベルを減少させるのに効果的な量及び期間で投与される。いくつかの場合には、処置の有効性は、抗 C 1 s 抗体の投与後にモニターされる。いくつかの場合には、抗 C 1 s 抗体の用量は、モニタリングの結果に基づいて調整される。したがって、いくつかの場合には、本開示の方法は、a) 個体に補体成分 C 1 s に特異的な有効量の抗体を投与すること；及び b) 個体から得られた生体試料における B 細胞増殖のレベルを検出することを含む投与の有効性をモニターすることを含む。いくつかの場合には、本開示の方法は、a) 個体に補体成分 C 1 s に特異的な有効量の抗体を投与すること；b) 個体から得られた生体試料における B 細胞増殖のレベルを検出することを含む投与の有効性をモニターすること；及び c) B 細胞増殖の検出レベルに基づいて抗 C 1 s 抗体の用量を調整することを含む。生体試料は B 細胞を含む。例えば、生体試料は、B 細胞を含有する血液試料またはその他の液体もしくは組織試料であり得る。B 細胞は、生体試料から単離され得る。

20

【 0 0 4 6 】

B 細胞増殖は、任意の既知のアッセイ、(例えば、フローサイトメトリー、顕微鏡法、蛍光顕微鏡法、血球計算盤、ならびに当分野に既知のその他の機器及び方法を使用して、例えば、CD 19⁺ B 細胞数または CD 20⁺ もしくは CD 21⁺ もしくは CD 22⁺ B 細胞数を測定することにより決定され得る。

30

【 0 0 4 7 】

自己免疫障害を処置するための本開示の方法を使用して処置され得る自己免疫障害は、自己抗体により媒介される自己免疫障害であり、これらとしては、アジソン病、加齢黄斑変性症、脱毛症、自己免疫性肝炎(例えば、B 型肝炎ウイルス感染と関連する自己免疫性肝炎；C 型肝炎ウイルス感染と関連する自己免疫性肝炎)、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性皮膚疾患、自己免疫性甲状腺疾患、水疱性類天疱瘡、セリアック病、寒冷凝集素症、皮膚筋炎、1 型糖尿病、グレーブス病、グッドパスチャー症候群、橋本病、副甲状腺機能低下症、下垂体機能低下症、甲状腺機能低下症、特発性血小板減少性紫斑病、炎症性腸疾患(例えば、クローン病；潰瘍性大腸炎)、多発性硬化症、重症筋無力症、心筋炎、視神経脊髄炎、尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、多発性筋炎、乾癬、関節リウマチ、サルコイドーシス、強皮症、シェーグレン症候群、全身性エリテマトーデス、ブドウ膜炎、ならびにウェゲナー肉芽腫症及び多発性筋炎/皮膚筋炎が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【 0 0 4 8 】

本開示の方法を使用して処置され得る疾患としては、例えば、加齢に伴う自己免疫障害、加齢黄斑変性症、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、アナフィラキシー、嗜銀顆粒性認知症、関節炎(例えば、関節リウマチ)、喘息、アテローム性動脈硬化症、非典型溶

50

血性尿毒症症候群、自己免疫疾患、自己免疫性溶血性貧血、バラケル - サイモンズ症候群、ベーチェット病、英国型アミロイド血管症、水疱性類天疱瘡、バージャー病、C1q腎症、癌、劇症型抗リン脂質抗体症候群、脳アミロイド血管症、寒冷凝集素症、皮質基底核変性症、クロイツフェルト・ヤコブ病、クローン病、クリオグロブリン血管炎、ボクサー認知症、レビー小体型認知症(DLB)、石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病、円板状エリテマトーデス、ダウン症候群、巣状分節性系球体硬化症、形式的思考障害、前頭側頭型認知症(FTD)、17番染色体に連鎖したパーキンソニズムを伴う前頭側頭型認知症、前頭側頭葉変性症、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病、ギラン・バレー症候群、ハレルフォルデン・スパッツ病、溶血性尿毒症症候群、遺伝性血管性浮腫、ハイポホスファスタシス(hypophosphatasia)、特発性肺炎症候群、免疫複合体病、封入体筋炎、感染症(例えば、細菌(例えば、Neisseria meningitidis)もしくはストレプトコッカス属)ウイルス(例えば、ヒト免疫不全ウイルス(HIV))、またはその他の感染因子により引き起こされる疾患)、炎症性疾患、虚血/再灌流傷害、軽度認知障害、免疫性血小板減少性紫斑病(ITP)、モリブデン補因子欠損症(MoCD)A型、膜性増殖性系球体腎炎(MPGN)I型、膜性増殖性系球体腎炎(MPGN)II型(デンスデポジット病)、膜性腎炎、多発脳梗塞性認知症、ループス(例えば、全身性エリテマトーデス(SLE))、系球体腎炎、川崎病、多巣性運動ニューロパチー、多発性硬化症、多系統萎縮症、重症筋無力症、心筋梗塞、筋強直性ジストロフィー、視神経脊髄炎、ニーマン・ピック病C型、神経原線維変化を伴う非グアム型運動ニューロン疾患、パーキンソン病、認知症を伴うパーキンソン病、発作性夜間ヘモグロビン尿症、尋常性天疱瘡、ピック病、脳炎後パーキンソニズム、多発性筋炎、プリオンタンパク質脳アミロイド血管症、進行性皮質下グリオーシス、進行性核上性麻痺、乾癬、敗血症、志賀毒素E coli(STEC)-HUS、脊髄性筋萎縮症、脳卒中、亜急性硬化性全脳炎、神経原線維変化型認知症、移植片拒絶、血管炎(例えば、ANCA関連血管炎)、ウェグナー肉芽腫症(Wegner's granulomatosis)、鎌状赤血球症、クリオグロブリン血症、混合型クリオグロブリン血症、本態性混合型クリオグロブリン血症、II型混合型クリオグロブリン血症、III型混合型クリオグロブリン血症、腎炎、薬物誘発性血小板減少症、ループス腎炎、水疱性類天疱瘡、後天性表皮水疱症、遅発性溶血性輸血反応、低補体血症性蕁麻疹様血管炎症候群、偽水晶体性水疱性角膜症、及び血小板不応状態が挙げられる。

10

20

30

【0049】

同種免疫抗体のレベルを減少させること

いくつかの場合には、抗C1s抗体の有効量は、それを必要とする個体(例えば、移植片または器官レシピエント)に1回以上の用量で、ある期間にわたって投与される場合、抗C1s抗体による処置の不存在下で個体における同種抗体のレベルと比較して、または抗C1s抗体による処置前の個体における同種抗体のレベルと比較して、個体における同種抗体のレベルを、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、または90%超減少させるのに効果的な量である。

40

【0050】

本開示の方法は、個体における同種抗体のレベルの減少を可能にする。同種抗体としては、ドナー組織または器官上に存在するヒト白血球抗原(HLA)に対する抗体が挙げられる。同種抗体としては、ドナー組織、ドナー器官、またはドナー細胞(例えば、赤血球;血小板;内皮細胞など)上に存在する任意のエピトープに対する抗体が挙げられる。

【0051】

同種抗体のレベルを決定する方法は、当該技術分野において既知であり、任意の既知の方法が使用され得る。好適な方法の例としては、免疫学的方法、例えば、ELISA、LFI A、DIA、FIA、CLIA、CIA、MIA、RIAなどが挙げられる。例えば、検出可能な標識同種抗原は、それぞれの同種抗体を検出するためにアッセイで使用され得

50

る。処置されている個体から得られた生体試料中に存在する同種抗体が固定化され得；固定化同種抗体と接触する検出可能な標識同種抗原が複合体を形成する場合、検出可能な標識の存在または量は、生体試料中の同種抗体の存在または量を示す。

【 0 0 5 2 】

いくつかの場合には、本開示の処置方法は、a) 個体に補体 C 1 s と特異的に結合する抗体を、同種抗体力価のレベルを減少させるのに効果的な量及び期間で投与すること；ならびに b) 個体から得られた生体試料における同種抗体のレベルを検出することを含む。処置前のレベルよりも低い、個体から得られた生体試料における同種抗体のレベルは、処置の有効性を示し得る。処置前のレベルよりも有意に低くはない、個体から得られた生体試料における同種抗体のレベルは、投与の用量及び/もしくは期間ならびに/または投与頻度を増加させる必要性を示し得る。処置前のレベルよりも高い、個体から得られた生体試料における同種抗体のレベルは、投与の用量及び/もしくは期間ならびに/または投与頻度を増加させる必要性を示し得る。

10

【 0 0 5 3 】

いくつかの場合には、本開示の処置方法は、a) 個体に補体 C 1 s と特異的に結合する抗体を、同種抗体力価のレベルを減少させるのに効果的な量及び期間で投与すること；b) 個体から得られた生体試料における同種抗体のレベルを検出すること；ならびに c) 検出レベルに基づいて抗 C 1 s 抗体の用量を調整することを含む。

【 0 0 5 4 】

いくつかの場合には、抗 C 1 s 抗体の有効量は、同種免疫障害を有する個体に 1 回以上の用量で、ある期間にわたって投与される場合、抗 C 1 s 抗体による処置の不存在下で個体における B 細胞活性化のレベルと比較して、または抗 C 1 s 抗体による処置前の個体における B 細胞活性化のレベルと比較して、個体における B 細胞活性化を、少なくとも 10 %、少なくとも 15 %、少なくとも 20 %、少なくとも 25 %、少なくとも 30 %、少なくとも 35 %、少なくとも 40 %、少なくとも 45 %、少なくとも 50 %、少なくとも 60 %、少なくとも 70 %、または少なくとも 80 % 減少させるのに効果的な量である。

20

【 0 0 5 5 】

本開示は、同種免疫障害を有する個体において B 細胞活性化を減少させる方法を提供し；本方法は、個体に補体成分 C 1 s に特異的な有効量の抗体を投与することを含む。抗 C 1 s 抗体は、B 細胞活性化のレベルを減少させるのに効果的な量及び期間で投与される。いくつかの場合には、処置の有効性は、抗 C 1 s 抗体の投与後にモニターされる。いくつかの場合には、抗 C 1 s 抗体の用量は、モニタリングの結果に基づいて調整される。したがって、いくつかの場合には、本開示の方法は、a) 個体に補体成分 C 1 s に特異的な有効量の抗体を投与すること；及び b) 個体から得られた生体試料における B 細胞活性化のレベルを検出することを含む投与の有効性をモニターすることを含む。いくつかの場合には、本開示の方法は、a) 個体に補体成分 C 1 s に特異的な有効量の抗体を投与すること；b) 個体から得られた生体試料における B 細胞活性化のレベルを検出することを含む投与の有効性をモニターすること；及び c) B 細胞活性化の検出レベルに基づいて抗 C 1 s 抗体の用量を調整することを含む。生体試料は B 細胞を含む。例えば、生体試料は、B 細胞を含有する血液試料またはその他の液体もしくは組織試料であり得る。B 細胞は、生体試料から単離され得る。

30

40

【 0 0 5 6 】

B 細胞活性化は、例えば、カルシウム流を含む任意の簡便な方法を使用して決定され得る。カルシウム流は、蛍光カルシウム指示薬を使用して決定され得る。蛍光カルシウム指示薬は当該技術分野において既知であり、これらとしては、fura - 2、bis - fura 2、indo - 1、Quin - 2、Quin - 2 AM、ベンゾチアザ - 1、ベンゾチアザ - 2、indo - 5 F、Fura - FF、BTC、Mag - Fura - 2、Mag - Fura - 5、Mag - Indo - 1、fluo - 3、rhod - 2、fura - 4 F、fura - 5 F、fura - 6 F、fluo - 4、fluo - 5 F、fluo - 5 N、Oregon Green 488 BAPTA、Calcium Green、カルセイ

50

ン、Fura - C18、Calcium Green - C18、Calcium Orange、Calcium Crimson、Calcium Green - 5N、Magnesium Green、Oregon Green 488 BAPTA - 1、Oregon Green 488 BAPTA - 2、X - rhod - 1、Fura Red、Rhod - 5F、Rhod - 5N、X - Rhod - 5N、Mag - Rhod - 2、Mag - X - Rhod - 1、Fluo - 5N、Fluo - 5F、Fluo - 4FF、Mag - Fluo - 4、エクオリン、デキストラン複合体またはこれらの色素のいずれかにおける任意のその他の誘導体、及びその他のものが挙げられるが、これらに限定されない(例えば、Molecular Probes、ユージーンのカatalogまたはインターネットサイトを参照し、また、Nuccitelli, ed., Methods in Cell Biology, Volume 40: A Practical Guide to the Study of Calcium in Living Cells, Academic Press (1994); Lambert, ed., Calcium Signaling Protocols (Methods in Molecular Biology Volume 114), Humana Press (1999); W. T. Mason, ed., Fluorescent and Luminescent Probes for Biological Activity. A Practical Guide to Technology for Quantitative Real - Time Analysis, Second Ed, Academic Press (1999); Calcium Signaling Protocols (Methods in Molecular Biology), 2005, D. G. Lambert, ed., Humana Press. も参照のこと)。

【0057】

B細胞活性化は、例えば、B細胞活性化及び分化の細胞表面マーカーを評価することを含む、その他の簡便な方法を使用して決定され得る。細胞表面活性化マーカーとしては、フローサイトメトリー、免疫組織化学、免疫蛍光法、及び当分野で利用されるその他の方法を使用してモニターされ得るCD23、CD25、CD27、CD30、CD38、CD69、CD80、CD86、CD135などが挙げられるが、これらに限定されない。さらに、ナイーブな未分化B細胞に特異的な細胞表面マーカーが、循環中におけるナイーブ細胞対活性化細胞の比率を評価するためにモニターされ得る。ナイーブ細胞のマーカーとしては、IgM、CD10、及びその他のこのようなマーカーが挙げられるが、これらに限定されない。さらに、細胞内活性化マーカー、例えば、転写因子、ホスホシグナル伝達タンパク質、及びサイトカインなどもまた、B細胞の活性化及び増殖状態を評価するためにモニターされ得る。モニターされ得る転写因子としては、Oct - 2、Pax - 5、Blimp - 1、Bcl - 6、XPB - 1などが挙げられるが、これらに限定されない。モニターされ得るホスホシグナル伝達タンパク質としては、ホスホ - Akt、ホスホ - Btk、ホスホ - Syk、ホスホ - BLNK、ホスホ - CD20 / BL - CAM、ホスホ - IKK、ホスホ - NF - B、ホスホ - mTORなどが挙げられるが、これらに限定されない。モニターされ得るサイトカインとしては、IL - 2、IL - 4、IL - 6、IFN - γ 、IL - 10、IL - 12、TNF - α 、TGF - β などが挙げられるが、これらに限定されない。転写因子、ホスホシグナル伝達タンパク質及びサイトカインの評価は、患者の全血、血漿、または血清において評価される細胞のフローサイトメトリー、RT - PCR、免疫蛍光法、加えてサイトカインレベルのELISA、及び当分野で既知のその他の方法により評価され得る。さらに、B細胞サイズ及び粒度は、B細胞の活性化状態を評価するために、フローサイトメトリー、顕微鏡法、及び当分野で既知のその他の方法によりモニターされ得る。

【0058】

いくつかの場合には、抗C1s抗体の有効量は、同種免疫障害を有する個体に1回以上の用量で、ある期間にわたって投与される場合、抗C1s抗体による処置の不存在下で個体におけるB細胞増殖のレベルと比較して、または抗C1s抗体による処置前の個体にお

るB細胞増殖のレベルと比較して、個体におけるB細胞増殖を、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、または少なくとも80%減少させるのに効果的な量である。

【0059】

いくつかの場合には、抗C1s抗体の有効量は、同種免疫障害を有する個体に1回以上の用量で、ある期間にわたって投与される場合、抗C1s抗体による処置の不存在下で個体における同種反応性B細胞の数と比較して、または抗C1s抗体による処置前の個体における同種反応性B細胞の数と比較して、個体における同種反応性B細胞の数を、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、または少なくとも80%減少させるのに効果的な量である。

10

【0060】

本開示は、同種免疫障害を有する個体においてB細胞増殖を減少させる方法を提供し；本方法は、個体に補体成分C1sに特異的な有効量の抗体を投与することを含む。抗C1s抗体は、B細胞増殖のレベルを減少させるのに効果的な量及び期間で投与される。

【0061】

B細胞増殖は、任意の既知のアッセイ、例えば、CD19⁺B細胞数またはCD20⁺もしくはCD21⁺もしくはCD22⁺B細胞数を測定することにより（例えば、フローサイトメトリー、顕微鏡法、蛍光顕微鏡法、血球計算盤、ならびに当分野に既知のその他の機器及び方法を使用して）決定され得る。

20

【0062】

同種免疫障害を処置するための本開示の方法を使用して処置され得る同種免疫障害としては、同種移植器官、組織、または細胞の抗体媒介性拒絶が挙げられる。同種移植器官、組織、及び細胞としては、腎臓、肝臓、膵臓、心臓、肺、皮膚、血液組織（全血；赤血球；白血球；臍帯血などを含み、ここで血液組織は、血球の単離集団（パフィーコート；赤血球；血小板；リンパ球；T細胞；B細胞；もしくはあるその他の集団）を含んでよい、もしくは血液組織は、細胞の混合集団を含む）、小腸、内皮組織、血管組織（例えば、血管）、眼、胃、胸腺、骨、骨髄、角膜、心臓弁、ランゲルハンス島、または膵が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書で使用される場合、「器官」は、全器官または器官の一部を包含する。本明細書で使用される場合、「組織」は、全組織または組織の一部を包含する。

30

【0063】

いくつかの場合には、同種免疫障害を処置する本開示の方法は、有効量の抗C1s抗体を、ドナー器官または組織を受容した個体（例えば、器官または組織レシピエント）に投与することを含む。いくつかの場合には、同種免疫障害を処置する本開示の方法は、有効量の抗C1s抗体を、ドナー器官または組織を受容した個体（例えば、器官または組織レシピエント）に投与することを含む、ここで個体は、抗体媒介性拒絶（AMR）の症状を示す。いくつかの場合には、同種免疫障害を処置する本開示の方法は、有効量の抗C1s抗体を、ドナー器官または組織を受容した個体（例えば、器官または組織レシピエント）に投与することを含む、ここで個体は、AMRを有すると診断されている。したがって、例えばいくつかの場合には、本開示は、AMRを処置する方法を提供し、本方法は、AMRを有すると診断されている個体に有効量の抗C1s抗体を投与することを含む。いくつかの場合には、本開示の方法は、AMRを有する個体におけるB細胞増殖及び/またはB細胞活性化の減少を可能にする。

40

【0064】

いくつかの場合には、同種免疫障害を処置する本開示の方法は、ドナー器官、ドナー組織、またはドナー細胞（もしくはドナー細胞集団）を受容する（例えば、受容する予定の；受容するための待機リストに記載されている）個体（例えば、見込みのある器官または組

50

織レシピエント；見込みのある輸血レシピエント；見込みのある骨髄移植レシピエントなど）に、有効量の抗C1s抗体を投与することを含む。いくつかの場合には、同種免疫障害を処置する本開示の方法は、ドナー器官、ドナー組織、またはドナー細胞（もしくはドナー細胞集団）を受容する（例えば、受容する予定の；受容するための待機リストに記載されている）個体（例えば、見込みのある器官または組織レシピエント；見込みのある骨髄移植レシピエントなど）に、有効量の抗C1s抗体を投与することを含み、ここで抗C1s抗体による処置は、個体がドナー器官、ドナー組織、またはドナー細胞もしくはドナー細胞集団を受容する前に開始し、この処置は、個体がドナー器官、ドナー組織、またはドナー細胞もしくはドナー細胞集団を受容した後も継続する。

【0065】

いくつかの場合には、同種免疫障害を処置する本開示の方法を実施する際に、抗C1s抗体は、見込みのある器官または組織レシピエントに、器官または組織を受容する1時間～7日間（例えば、1時間～4時間、4時間～8時間、8時間～12時間、12時間～16時間、16時間～24時間、1日間～2日間、2日間～3日間、3日間～4日間、4日間～5日間、5日間～6日間、または6日間～7日間）前に投与される。

【0066】

投与量；投与頻度；投与期間

抗C1s抗体の好適な投与量は、様々な臨床因子に基づいて、主治医またはその他の資格のある医療関係者により決定され得る。医療技術分野においては周知の通り、任意の1人の患者に対する投与量は、患者の身体サイズ、体表面積、年齢、投与される特定の化合物、患者の性別、投与時間、及び投与経路、全身の健康状態、ならびに同時に投与されているその他の薬物を含む、多くの因子に依存する。抗C1s抗体は、1用量当たり1ng/kg体重～100mg/kg体重、例えば、1ng/kg体重～50ng/kg体重、50ng/kg体重～0.1mg/kg体重、0.1mg/kg体重～1mg/kg体重、1mg/kg体重～5mg/kg体重、5mg/kg体重～10mg/kg体重、0.5mg/kg体重～5mg/kg体重、10mg/kg体重～20mg/kg体重、20mg/kg体重～50mg/kg体重、もしくは50mg/kg体重～100mg/kg体重、または100mg/kg体重超の量で投与され得るが；特に上述した因子を考慮すると、この例示的な範囲を下回る、または上回る用量が想定される。レジメンが持続注入である場合、その量はまた、毎分1μg～10mg/kg体重の範囲内であり得る。

【0067】

いくつかの場合には、抗C1s抗体の用量は、0.001μg～1000μgの範囲内であるが；特に上述した因子を考慮すると、この例示的な範囲を下回る、または上回る用量が想定される。いくつかの場合には、投与量は、例えば、約0.0001～100mg/kg体重、または約0.01～5mg/kg（例えば、0.02mg/kg、0.25mg/kg、0.5mg/kg、0.75mg/kg、1mg/kg、2mg/kgなど）体重の範囲であり得る。例えば、投与量は、1mg/kg体重もしくは10mg/kg体重または1～10mg/kgの範囲内、もしくは少なくとも1mg/kgであり得る。上記範囲における中間の用量も、本発明の範囲内であることを意図する。

【0068】

いくつかの実施形態では、抗C1s抗体は、約1μg/ml～約1mg/ml、例えば、約1μg/ml～約2.5μg/ml、約2.5μg/ml～約5μg/ml、約5μg/ml～約7.5μg/ml、約7.5μg/ml～約10μg/ml、約10μg/ml～約25μg/ml、約25μg/ml～約50μg/ml、約50μg/ml～約100μg/ml、約100μg/ml～約250μg/ml、約250μg/ml～約500μg/ml、約500μg/ml～約750μg/ml、または約750μg/ml～約1000μg/mlのピーク血清濃度を提供する量で投与される。いくつかの実施形態では、抗C1s抗体は、1mg/ml超、例えば、約1mg/ml～約2mg/ml、約2mg/ml～約5mg/ml、または約5mg/ml～約10mg/mlのピーク血清濃度を提供する量で投与される。

10

20

30

40

50

【0069】

抗C1s抗体は、様々な頻度のいずれかで投与され得る。いくつかの場合には、複数回用量の抗C1s抗体が投与される。抗C1s抗体の投与頻度は、様々な要因、例えば、症状の重症度などのいずれかに応じて変動し得る。例えば、いくつかの場合には、抗C1s抗体は、月に1回、月に2回、月に3回、隔週(qow)、週に1回(qw)、週に2回(biw)、週に3回(tiw)、週に4回、週に5回、週に6回、隔日(qod)、毎日(qd)、1日2回(qid)、または1日3回(tid)投与される。

【0070】

いくつかの場合には、抗C1s抗体は、6か月以上の期間にわたって投与される。いくつかの場合には、抗C1s抗体は、6か月～1年間、1年間～2年間、2年間～5年間、または5年超の期間にわたって投与される。

10

【0071】

いくつかの場合には、抗C1s抗体は、6か月未満の期間にわたって投与される。いくつかの場合には、抗C1s抗体は、5.5か月以下の期間にわたって投与される。いくつかの場合には、抗C1s抗体は、5か月以下の期間にわたって投与される。いくつかの場合には、抗C1s抗体は、4.5か月以下の期間にわたって投与される。いくつかの場合には、抗C1s抗体は、4か月以下の期間にわたって投与される。いくつかの場合には、抗C1s抗体は、3.5か月以下の期間にわたって投与される。いくつかの場合には、抗C1s抗体は、3か月以下の期間にわたって投与される。いくつかの場合には、抗C1s抗体は、2.5か月以下の期間にわたって投与される。いくつかの場合には、抗C1s抗体は、2か月以下の期間にわたって投与される。いくつかの場合には、抗C1s抗体は、1か月以下の期間にわたって投与される。いくつかの場合には、抗C1s抗体は、3週間の期間にわたって投与される。いくつかの場合には、抗C1s抗体は、2週間の期間にわたって投与される。いくつかの場合には、抗C1s抗体は、1週間の期間にわたって投与される。

20

【0072】

抗C1s抗体は、様々な投与経路のいずれかにより投与され得る。従来、薬学的に許容される投与経路としては、鼻腔内、筋肉内、気管内、髄腔内、頭蓋内、皮下、皮内、局所、静脈内、腹腔内、動脈内(例えば、頸動脈を介して)、脊髄または脳への送達、直腸、経鼻、経口、ならびにその他の経腸及び非経口投与経路が挙げられる。投与経路は、抗体及び/または所望の効果に応じて、所望される場合に組み合わせられ得る、または調整され得る。いくつかの場合には、抗C1s抗体は、皮下に投与される。いくつかの場合には、抗C1s抗体は、静脈内に投与される。いくつかの場合には、抗C1s抗体は、筋肉内に投与される。

30

【0073】

抗C1s抗体

様々な抗C1s抗体のいずれも、同種免疫障害もしくは自己免疫障害を処置する本開示の方法に、またはB細胞増殖及び/もしくはB細胞活性化を減少させる方法に使用され得る。いくつかの場合には、抗C1s抗体はヒト化される。いくつかの場合には、抗C1s抗体は、ヒト化VHフレームワーク領域を含む。いくつかの場合には、抗C1s抗体は、ヒト化VLフレームワーク領域を含む。いくつかの場合には、抗C1s抗体は、ヒト化VHフレームワーク領域及びヒト化VLフレームワーク領域を含む。

40

【0074】

好適な抗C1s抗体の一例として、いくつかの場合には、抗C1s抗体は、以下のVHアミノ酸配列中に存在するVH CDRを含む：EVQLQQSGAELVRPGASVKLSCTASGFNLIKDDYIHWVKQRPEQGLEWIGRIDPADDDHTKYAPKFQDKATMTADTSSNTACLQLNSLTSEDTAVYYCAIYGSGWAWFPYWGQGTLLVSVSA(配列番号：100)。

【0075】

好適な抗C1s抗体の一例として、いくつかの場合には、抗C1s抗体は、以下のVLア

50

ミノ酸配列中に存在するVL CDRを含む：DIVLTQSTDYLA VSLGQRATISCKASQSVDYDGD SYMNWYQQKPGQPPKLLIYAASNLES GIPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQQSNEDP WTFGGGTKLEIK (配列番号：101)。

【0076】

好適な抗C1s抗体の一例として、いくつかの場合には、抗C1s抗体は、以下のVH CDRを含む：

【0077】

1) CDR - H1 : GFNIKDDYIHWV (配列番号：1)；

【0078】

2) CDR - H2 : IDPADDHTKY (配列番号：2)；及び

【0079】

3) CDR - H3 : AIYGS GWAWFPY (配列番号：3)。

【0080】

好適な抗C1s抗体の一例として、いくつかの場合には、抗C1s抗体は、以下のVL CDRを含む：

【0081】

1) CDR - L1 : QSVDYDGD SYMN (配列番号：4)；

【0082】

2) CDR - L2 : AASNLES GIP (配列番号：5)；及び

【0083】

3) CDR - L3 : QQSNEDPWT (配列番号：6)。

【0084】

好適な抗C1s抗体の一例として、いくつかの場合には、抗C1s抗体は、以下のVH CDR及びVL CDRを含む：

【0085】

1) CDR - H1 : GFNIKDDYIHWV (配列番号：1)；

【0086】

2) CDR - H2 : IDPADDHTKY (配列番号：2)；

【0087】

3) CDR - H3 : AIYGS GWAWFPY (配列番号：3)；

【0088】

4) CDR - L1 : QSVDYDGD SYMN (配列番号：4)；

【0089】

5) CDR - L2 : AASNLES GIP (配列番号：5)；及び

【0090】

6) CDR - L3 : QQSNEDPWT (配列番号：6)。

【0091】

好適な抗C1s抗体の一例として、いくつかの場合には、抗C1s抗体は、以下のVHアミノ酸配列中に存在するVH CDRを含む：

【0092】

EVKLLQQSGAELVRPGASVKLSCTASGFNIKDDYIHWVKQRPEQGLEWIGRIDPADGHTKYAPKFKV KATITADTSSNTAYLQLSSLTSEDTAVYYCARYGYGREVFDYWGQGTTTLTVSS (配列番号：7)。

【0093】

好適な抗C1s抗体の一例として、いくつかの場合には、抗C1s抗体は、以下のVLアミノ酸配列中に存在するVL CDRを含む：

【0094】

DIVLTQSTDYLA VSLGQRATISCKASQSVDYDGD SYMNWY

10

20

30

40

50

QQKPGQP PKLLIYAASNLESGIPARFSGSGSGTDFTLNIH
PVEEEDAATYYCQQSNEDPWTFFGGGTKLEIK (配列番号：8)。

【0095】

好適な抗C1s抗体の一例として、いくつかの場合には、抗C1s抗体は、以下のVH
CDRを含む：

【0096】

1) CDR - H1 : GFNIKDDYIHWV (配列番号：9)；

【0097】

2) CDR - H2 : IDPADGHTKY (配列番号：10)；及び

【0098】

3) CDR - H3 : ARYGYGREVFDY (配列番号：11)。

【0099】

好適な抗C1s抗体の一例として、いくつかの場合には、抗C1s抗体は、以下のVL
CDRを含む：

【0100】

1) CDR - L1 : QSVDYDGD SYMN (配列番号：12)；

【0101】

2) CDR - L2 : DASNLESGIP (配列番号：13)；及び

【0102】

3) CDR - L3 : QQSNEDPWT (配列番号：14)。

【0103】

好適な抗C1s抗体の一例として、いくつかの場合には、抗C1s抗体は、以下のVH
CDR及びVL CDRを含む：

【0104】

1) CDR - H1 : GFNIKDDYIHWV (配列番号：9)；

【0105】

2) CDR - H2 : IDPADGHTKY (配列番号：10)；

【0106】

3) CDR - H3 : ARYGYGREVFDY (配列番号：11)；

【0107】

4) CDR - L1 : QSVDYDGD SYMN (配列番号：12)；

【0108】

5) CDR - L2 : DASNLESGIP (配列番号：13)；及び

【0109】

6) CDR - L3 : QQSNEDPWT (配列番号：14)。

【0110】

好適な抗C1s抗体の一例として、いくつかの場合には、抗C1s抗体は、以下のVHア
ミノ酸配列中に存在するVH CDRを含む：QVQLQQPGAELVRPGASVK
L SCKVSGYTFTRYWMHWVKQRPQGGLIEWIGEINPSNSD TD
YNEEFKSKATLTVDKSSSTAYMHLSSLTSEDSAVYYCTID
DSAYGWFA YWQG T L V T V S A (配列番号：102)。

【0111】

好適な抗C1s抗体の一例として、いくつかの場合には、抗C1s抗体は、以下のVLア
ミノ酸配列中に存在するVL CDRを含む：DIVMTQSPA IMSASPGERV
TMTCSASSSISYMHWHYHQKPGTSPKRWIYDTSK L A S G V P A
R F S G S G S G T S Y S L T I S S M E A E D A A T Y Y C H Q R S S F P T F G A G
T K L E L K (配列番号：103)。

【0112】

好適な抗C1s抗体の一例として、いくつかの場合には、抗C1s抗体は、以下のVH
CDRを含む：

10

20

30

40

50

【0113】

1) CDR - H1 : G Y T F T R Y W M H W V (配列番号 : 15) ;

【0114】

2) CDR - H2 : I N P S N S D T D Y (配列番号 : 16) ; 及び

【0115】

3) CDR - H3 : T I D D S A Y G W F A Y (配列番号 : 17) 。

【0116】

好適な抗 C 1 s 抗体の一例として、いくつかの場合には、抗 C 1 s 抗体は、以下の V L C D R を含む :

【0117】

1) CDR - L1 : S S I S Y M H W Y H Q K (配列番号 : 18) ;

【0118】

2) CDR - L2 : D T S K L A S G V P (配列番号 : 19) ; 及び

【0119】

3) CDR - L3 : H Q R S S F P T (配列番号 : 20) 。

【0120】

好適な抗 C 1 s 抗体の一例として、いくつかの場合には、抗 C 1 s 抗体は、以下の V H C D R 及び V L C D R を含む :

【0121】

1) CDR - H1 : G Y T F T R Y W M H W V (配列番号 : 15 ;

【0122】

2) CDR - H2 : I N P S N S D T D Y (配列番号 : 16) ;

【0123】

3) CDR - H3 : T I D D S A Y G W F A Y (配列番号 : 17) 。

【0124】

4) CDR - L1 : S S I S Y M H W Y H Q K (配列番号 : 18) ;

【0125】

5) CDR - L2 : D T S K L A S G V P (配列番号 : 19) ; 及び

【0126】

6) CDR - L3 : H Q R S S F P T (配列番号 : 20) 。

【0127】

好適な抗 C 1 s 抗体の一例として、いくつかの場合には、抗 C 1 s 抗体は、以下の V H アミノ酸配列中に存在する V H C D R を含む : Q V Q L Q Q P G A E L V R P G A S V K L S C K V S G Y T F T R Y W M H W V K Q R P G Q G L E W I G E I N P S N S D T D Y N E E F K S K A T L T V D K S S S T A Y M H L S S L T S E D S A V Y Y C T I D D S V Y G W F A Y W G Q G T L V T V S A (配列番号 : 104) 。

【0128】

好適な抗 C 1 s 抗体の一例として、いくつかの場合には、抗 C 1 s 抗体は、以下の V L アミノ酸配列中に存在する V L C D R を含む : D I V I T Q S P A I M S A S P G E R V T M T C S A S S S I S Y M H W Y H Q K P G T S P K R W I Y D T S K L A S G V P A R F S G S G S G T S Y S L T I S S M E A E D A A T Y Y C H Q R S S F P T F G A G T K L E L K (配列番号 : 105) 。

【0129】

好適な抗 C 1 s 抗体の一例として、いくつかの場合には、抗 C 1 s 抗体は、以下の V H C D R を含む :

【0130】

1) CDR - H1 : G Y T F T R Y W M H W V (配列番号 : 21) ;

【0131】

2) CDR - H2 : I N P S N S D T D Y (配列番号 : 22) ; 及び

【0132】

10

20

30

40

50

3) CDR - H3 : T I D D S V Y G W F A Y (配列番号 : 23)。

【0133】

好適な抗C1s抗体の一例として、いくつかの場合には、抗C1s抗体は、以下のVL CDRを含む：

【0134】

1) CDR - L1 : S S I S Y M H W Y H Q K (配列番号 : 24) ;

【0135】

2) CDR - L2 : D T S K L A S G V P (配列番号 : 25) ; 及び

【0136】

3) CDR - L3 : H Q R S S F P T (配列番号 : 26)。

【0137】

好適な抗C1s抗体の一例として、いくつかの場合には、抗C1s抗体は、以下のVH CDR及びVL CDRを含む：

【0138】

1) CDR - H1 : G Y T F T R Y W M H W V (配列番号 : 21) ;

【0139】

2) CDR - H2 : I N P S N S D T D Y (配列番号 : 22) ;

【0140】

3) CDR - H3 : T I D D S V Y G W F A Y (配列番号 : 23) ;

【0141】

4) CDR - L1 : S S I S Y M H W Y H Q K (配列番号 : 24) ;

【0142】

5) CDR - L2 : D T S K L A S G V P (配列番号 : 25) ; 及び

【0143】

6) CDR - L3 : H Q R S S F P T (配列番号 : 26)。

【0144】

好適な抗C1s抗体の一例として、いくつかの場合には、抗C1s抗体は、以下のVHアミノ酸配列中に存在するVH CDRを含む：Q V Q L Q Q S G A E L V R P G A S V K L S C T A S G F N I K D D Y I H W V K Q R P E Q G L E W I G R I D P A D D H T K Y A P K F Q D K A T M T A D T S S N T A C L Q L N S L T S E D T A V Y Y C A I Y G S G W A W F P Y W G Q G T L V S V S A A K T T A P S V Y P L A P V C G D T T G S S V T L G C L V K (配列番号 : 106)。

【0145】

好適な抗C1s抗体の一例として、いくつかの場合には、抗C1s抗体は、以下のVLアミノ酸配列中に存在するVL CDRを含む：D I V M T Q S P D Y L A V S L G Q R A P I S C K A S Q S V D Y D G D S Y M N W Y Q Q K P G Q P P K L L I Y A A S N L E F G I P T R F S G S G F G T D F P L N I H P V E E E D A A T Y Y C Q Q S N E D P W T F G G G P K L E I K (配列番号 : 107)。

【0146】

好適な抗C1s抗体の一例として、いくつかの場合には、抗C1s抗体は、以下のVH CDRを含む：

【0147】

1) CDR - H1 : G F N I K D D Y I H W V (配列番号 : 27) ;

【0148】

2) CDR - H2 : I D P A D D H T K Y (配列番号 : 28) ; 及び

【0149】

3) CDR - H2 : A I Y G S G W A W F P Y (配列番号 : 29)。

【0150】

好適な抗C1s抗体の一例として、いくつかの場合には、抗C1s抗体は、以下のVL CDRを含む：

10

20

30

40

50

【0151】

1) CDR - L1 : Q S V D Y D G D S Y M N (配列番号 : 30) ;

【0152】

2) CDR - L2 : A A S N L E F G I P (配列番号 : 31) ; 及び

【0153】

3) CDR - L3 : Q Q S N E D P W T (配列番号 : 32) 。

【0154】

好適な抗 C 1 s 抗体の一例として、いくつかの場合には、抗 C 1 s 抗体は、以下の V H C D R 及び V L C D R を含む :

【0155】

1) CDR - H1 : G F N I K D D Y I H W V (配列番号 : 27) ;

【0156】

2) CDR - H2 : I D P A D D H T K Y (配列番号 : 28) ;

【0157】

3) CDR - H2 : A I Y G S G W A W F P Y (配列番号 : 29) ;

【0158】

4) CDR - L1 : Q S V D Y D G D S Y M N (配列番号 : 30) ;

【0159】

5) CDR - L2 : A A S N L E F G I P (配列番号 : 31) ; 及び

【0160】

6) CDR - L3 : Q Q S N E D P W T (配列番号 : 32) 。

【0161】

好適な抗 C 1 s 抗体の一例として、いくつかの場合には、抗 C 1 s 抗体は、以下の V H アミノ酸配列中に存在する V H C D R を含む : E V K L Q Q S G A E L V R P G A S V K L S C T A S G F N I K D D Y I H W V K Q R P E Q G L E W I G R I D P A D G H T K Y A P K F Q V K A T I T A D T S S N T A Y L Q L S S L T S E D T A V Y Y C A R Y G Y G R E V F D Y W G Q G T T L T V S S (配列番号 : 108) 。

【0162】

好適な抗 C 1 s 抗体の一例として、いくつかの場合には、抗 C 1 s 抗体は、以下の V L アミノ酸配列中に存在する V L C D R を含む : D I V L T Q F P T F L A V F L G Q R A P I S C K A S Q S V D Y D G D S Y M N W F Q Q K T G Q P P K I L I Y D A S N L E F G I P T R F S G S G F G T D F P L N I H P V E E E D A A I Y F C Q Q S N E D P W T F G G G P K L E I K (配列番号 : 109) 。

【0163】

好適な抗 C 1 s 抗体の一例として、いくつかの場合には、抗 C 1 s 抗体は、以下の V H C D R を含む :

【0164】

1) CDR - H1 : G F N I K D D Y I H W V (配列番号 : 33) ;

【0165】

2) CDR - H2 : I D P A D G H T K Y (配列番号 : 34) ; 及び

【0166】

3) CDR - H3 : A R Y G Y G R E V F D Y (配列番号 : 35) 。

【0167】

好適な抗 C 1 s 抗体の一例として、いくつかの場合には、抗 C 1 s 抗体は、以下の V L C D R を含む :

【0168】

1) CDR - L1 : Q S V D Y D G D S Y M N (配列番号 : 36) ;

【0169】

2) CDR - L2 : D A S N L E F G I P (配列番号 : 37) ; 及び

【0170】

10

20

30

40

50

3) CDR - L3 : Q Q S N E D P W T (配列番号 : 38) 。

【 0171】

好適な抗 C 1 s 抗体の一例として、いくつかの場合には、抗 C 1 s 抗体は、以下の V H C D R 及び V L C D R を含む :

【 0172】

1) CDR - H1 : G F N I K D D Y I H W V (配列番号 : 33) ;

【 0173】

2) CDR - H2 : I D P A D G H T K Y (配列番号 : 34) ;

【 0174】

3) CDR - H3 : A R Y G Y G R E V F D Y (配列番号 : 35) ;

【 0175】

4) CDR - L1 : Q S V D Y D G D S Y M N (配列番号 : 36) ;

【 0176】

5) CDR - L2 : D A S N L E F G I P (配列番号 : 37) ; 及び

【 0177】

6) CDR - L3 : Q Q S N E D P W T (配列番号 : 38) 。

【 0178】

好適な抗 C 1 s 抗体の一例として、いくつかの場合には、抗 C 1 s 抗体は、以下の V H アミノ酸配列中に存在する V H C D R を含む : E V K L E Q S G A E L V R P G A S V K L S C T A S G F N I K D D Y I H W V K Q R P E Q G L E W I G R I D P A D D H T K Y A P K F Q D K A T M T A D T S S N T A C L Q L N S L T S E D T A V Y Y C A I Y G S G W A W F P Y W G Q G T L V S V S A (配列番号 : 110) 。

【 0179】

好適な抗 C 1 s 抗体の一例として、いくつかの場合には、抗 C 1 s 抗体は、以下の V L アミノ酸配列中に存在する V L C D R を含む : E F A L M T Q S T D Y L A V S L G Q R A T I S C K A S Q S V D Y D G D S Y M N W Y Q Q K P G Q P P K L L I Y A A S N L E S G I P T R F S G S G F G T D F T L N I H P V E E E D A A T Y Y C Q Q S N E D P W T F G G G P K L E I K (配列番号 : 111) 。

【 0180】

好適な抗 C 1 s 抗体の一例として、いくつかの場合には、抗 C 1 s 抗体は、以下の V H C D R を含む :

【 0181】

1) CDR - H1 : G F N I K D D Y I H W V (配列番号 : 39) ;

【 0182】

2) CDR - H2 : I D P A D D H T K Y (配列番号 : 40) ; 及び

【 0183】

3) A I Y G S G W A W F P Y (配列番号 : 41) 。

【 0184】

好適な抗 C 1 s 抗体の一例として、いくつかの場合には、抗 C 1 s 抗体は、以下の V L C D R を含む :

【 0185】

1) CDR - L1 : Q S V D Y D G D S Y M N (配列番号 : 42) ;

【 0186】

2) CDR - L2 : A A S N L E S G I P (配列番号 : 43) ; 及び

【 0187】

3) CDR - L3 : Q Q S N E D P W T (配列番号 : 44) 。

【 0188】

好適な抗 C 1 s 抗体の一例として、いくつかの場合には、抗 C 1 s 抗体は、以下の V H C D R 及び V L C D R を含む :

【 0189】

10

20

30

40

50

1) CDR - H1 : GFNIKDDYIHWV (配列番号 : 39) ;

【0190】

2) CDR - H2 : IDPAD DHTKY (配列番号 : 40) ;

【0191】

3) AIYGS GWAWFPY (配列番号 : 41) ;

【0192】

4) CDR - L1 : QSV D Y D G D S Y M N (配列番号 : 42) ;

【0193】

5) CDR - L2 : AASNLES GIP (配列番号 : 43) ; 及び

【0194】

6) CDR - L3 : QQS N E D P W T (配列番号 : 44) 。

【0195】

好適な抗C1s抗体の一例として、いくつかの場合には、抗C1s抗体は、以下のVHアミノ酸配列中に存在するVH CDRを含む：EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYSFTGYIHWVKQSPEKSL EWIGEINPTTNDTTY NQKFKA KATLTVDKSSNTAYMQLKSLTSEDSAVYYCSRDISGPAWFAYWGQGT LVTVSA (配列番号 : 112) 。

【0196】

好適な抗C1s抗体の一例として、いくつかの場合には、抗C1s抗体は、以下のVLアミノ酸配列中に存在するVL CDRを含む：DIVLTQT TA IMSASPG EKVTMTCSASSSISYMYWFQQKPGTSPKRWIYDTSKLASGVPARFSGSGSGTSSYSLTISTMEAE DAATY YCHQRS SDPTFGG GTKLEINR (配列番号 : 113) 。

【0197】

好適な抗C1s抗体の一例として、いくつかの場合には、抗C1s抗体は、以下のVH CDRを含む：

【0198】

1) CDR - H1 : GYSFTGYIHWV (配列番号 : 45) ;

【0199】

2) CDR - H2 : INPTTNDTTY (配列番号 : 46) ; 及び

【0200】

3) CDR - H3 : SRDISGPAWFAY (配列番号 : 47) 。

【0201】

好適な抗C1s抗体の一例として、いくつかの場合には、抗C1s抗体は、以下のVL CDRを含む：

【0202】

1) CDR - L1 : SSISYMYWFQQK (配列番号 : 48) ;

【0203】

2) CDR - L2 : DTSKLASGVP (配列番号 : 49) ;

【0204】

3) CDR - L3 : HQRS SDPT (配列番号 : 50) 。

【0205】

好適な抗C1s抗体の一例として、いくつかの場合には、抗C1s抗体は、以下のVH CDR及びVL CDRを含む：

【0206】

1) CDR - H1 : GYSFTGYIHWV (配列番号 : 45) ;

【0207】

2) CDR - H2 : INPTTNDTTY (配列番号 : 46) ;

【0208】

3) CDR - H3 : SRDISGPAWFAY (配列番号 : 47) ;

10

20

30

40

50

【0209】

4) CDR - L1 : S S I S Y M Y W F Q Q K (配列番号 : 48) ;

【0210】

5) CDR - L2 : D T S K L A S G V P (配列番号 : 49) ; 及び

【0211】

6) CDR - L3 : H Q R S S D P T (配列番号 : 50) 。

【0212】

好適な抗C1s抗体の一例として、いくつかの場合には、抗C1s抗体は、以下のVHアミノ酸配列中に存在するVH CDRを含む : Q V Q L Q Q P G A E L V R P G A S V K L S C K V S G Y T F T R Y W M H W V K Q R P G Q G L E W I G E I N P S N S D T D Y N E E F K S K A T L T V D K S S S T A Y M H L S S L T S E D S A V Y Y C T I D D S V Y G W F A Y W G Q G T L V T V S A (配列番号 : 114) 。

10

【0213】

好適な抗C1s抗体の一例として、いくつかの場合には、抗C1s抗体は、以下のVLアミノ酸配列中に存在するVL CDRを含む : D I V M T Q S P A I M F A S P G E R V T M T C S A S S S I S Y M P W Y P Q K P G P S P K R W I Y D T S K L A S G V P A R F S G S G F G T F Y S L T I S S M E A E D A A P Y Y C H Q R S S F P P F G A G T K L E L K (配列番号 : 115) 。

【0214】

好適な抗C1s抗体の一例として、いくつかの場合には、抗C1s抗体は、以下のVH CDRを含む :

20

【0215】

1) CDR - H1 : G Y T F T R Y W M H W V (配列番号 : 51) ;

【0216】

2) CDR - H2 : I N P S N S D T D Y (配列番号 : 52) ; 及び

【0217】

3) CDR - H3 : T I D D S V Y G W F A Y (配列番号 : 53) 。

【0218】

好適な抗C1s抗体の一例として、いくつかの場合には、抗C1s抗体は、以下のVL CDRを含む :

30

【0219】

1) CDR - L1 : S S I S Y (配列番号 : 54) ;

【0220】

2) CDR - L2 : D T S K L A S G V P (配列番号 : 55) ; 及び

【0221】

3) CDR - L3 : H Q R S S F P P (配列番号 : 56) 。

【0222】

好適な抗C1s抗体の一例として、いくつかの場合には、抗C1s抗体は、以下のVH CDR及びVL CDRを含む :

40

【0223】

1) CDR - H1 : G Y T F T R Y W M H W V (配列番号 : 51) ;

【0224】

2) CDR - H2 : I N P S N S D T D Y (配列番号 : 52) ;

【0225】

3) CDR - H3 : T I D D S V Y G W F A Y (配列番号 : 53) ;

【0226】

4) CDR - L1 : S S I S Y (配列番号 : 54) ;

【0227】

5) CDR - L2 : D T S K L A S G V P (配列番号 : 55) ; 及び

【0228】

50

6) CDR - L3 : H Q R S S F P P (配列番号 : 5 6) 。

【 0 2 2 9 】

好適な抗 C 1 s 抗体の一例として、いくつかの場合には、抗 C 1 s 抗体は、以下の V H アミノ酸配列中に存在する V H CDR を含む : E V K L Q Q S G A E L V R P G V S V K I S C K V S G Y T F T D Y A M H C V K Q S H A K S L E W I G V I S I Y N G D A S Y N Q K F K D K A T M T V D K S S S T S Y M D L A R L T S E E S A V Y N C V R E A P Y L I T T V F Y A M D Y W G Q G T S V T V S S (配列番号 : 1 1 6) 。

【 0 2 3 0 】

好適な抗 C 1 s 抗体の一例として、いくつかの場合には、抗 C 1 s 抗体は、以下の V L アミノ酸配列中に存在する V L CDR を含む : D I V M T Q S P A I M S A S P G E K V T M T C S A N S S I S Y M H W Y Q Q K P G T S P K R W I Y D T S K L A S G V P T R F S G S G S G T S Y S L T I S S M E A E D A A T Y Y C H Q R S F Y L T F G S G T K L E I K (配列番号 : 1 1 7) 。

10

【 0 2 3 1 】

好適な抗 C 1 s 抗体の一例として、いくつかの場合には、抗 C 1 s 抗体は、以下の V H CDR を含む :

【 0 2 3 2 】

1) CDR - H 1 : G Y T F T D Y A M H C V (配列番号 : 5 7) ;

【 0 2 3 3 】

2) CDR - H 2 : I S I Y N G D A S Y (配列番号 : 5 8) ; 及び

20

【 0 2 3 4 】

3) CDR - H 3 : V R E A P Y L I T T V F Y A M D Y (配列番号 : 5 9) 。

【 0 2 3 5 】

好適な抗 C 1 s 抗体の一例として、いくつかの場合には、抗 C 1 s 抗体は、以下の V L CDR を含む :

【 0 2 3 6 】

1) CDR - L 1 : S S I S Y M H W Y Q Q K (配列番号 : 6 0) ;

【 0 2 3 7 】

2) CDR - L 2 : D T S K L A S G V P (配列番号 : 6 1) ; 及び

【 0 2 3 8 】

30

3) CDR - L 3 : H Q R S F Y L T (配列番号 : 6 2) 。

【 0 2 3 9 】

好適な抗 C 1 s 抗体の一例として、いくつかの場合には、抗 C 1 s 抗体は、以下の V H CDR 及び V L CDR を含む :

【 0 2 4 0 】

1) CDR - H 1 : G Y T F T D Y A M H C V (配列番号 : 5 7) ;

【 0 2 4 1 】

2) CDR - H 2 : I S I Y N G D A S Y (配列番号 : 5 8) ;

【 0 2 4 2 】

3) CDR - H 3 : V R E A P Y L I T T V F Y A M D Y (配列番号 : 5 9) ;

40

【 0 2 4 3 】

4) CDR - L 1 : S S I S Y M H W Y Q Q K (配列番号 : 6 0) ;

【 0 2 4 4 】

5) CDR - L 2 : D T S K L A S G V P (配列番号 : 6 1) ; 及び

【 0 2 4 5 】

6) CDR - L 3 : H Q R S F Y L T (配列番号 : 6 2) 。

【 0 2 4 6 】

好適な抗 C 1 s 抗体の一例として、いくつかの場合には、抗 C 1 s 抗体は、以下の V H アミノ酸配列中に存在する V H CDR を含む : Q V Q L Q Q S G A E L V R P G A S V K L S C K V S G Y T F T R Y W M H W V K Q R P G Q G L E W I G E I N P S N S D T D

50

YNEEFKSKATLTVDKSSSTAYMHLSNLTSEDSAVYYCTID
DSAYGWFA YWGQGT LVTVSA (配列番号：118)。

【0247】

好適な抗C1s抗体の一例として、いくつかの場合には、抗C1s抗体は、以下のVLアミノ酸配列中に存在するVL CDRを含む：DIVLTQSTAIMSASPGERV
TMTCSASSSISYMHWHYHQKPGTSPKRWIYDTSKLASGVPAR
RFSGSGSGTSSYSLAISSMEAEDAATYYCHQRSSFP TFGAG
TKLELK (配列番号：119)。

【0248】

好適な抗C1s抗体の一例として、いくつかの場合には、抗C1s抗体は、以下のVH CDRを含む：

10

【0249】

1) CDR - H1 : GYTFTRYWMHWV (配列番号：63)；

【0250】

2) CDR - H2 : INPSNSD TDY (配列番号：64)；及び

【0251】

3) CDR - H3 : TIDDSAYGWFA Y (配列番号：65)。

【0252】

好適な抗C1s抗体の一例として、いくつかの場合には、抗C1s抗体は、以下のVL CDRを含む：

20

【0253】

1) CDR - L1 : SSISYMHWHYHQK (配列番号：66)；

【0254】

2) CDR - L2 : DTSKLASGV P (配列番号：67)；及び

【0255】

3) CDR - L3 : HQRSSFP T (配列番号：68)。

【0256】

好適な抗C1s抗体の一例として、いくつかの場合には、抗C1s抗体は、以下のVH CDR及びVL CDRを含む：

30

【0257】

1) CDR - H1 : GYTFTRYWMHWV (配列番号：63)；

【0258】

2) CDR - H2 : INPSNSD TDY (配列番号：64)；

【0259】

3) CDR - H3 : TIDDSAYGWFA Y (配列番号：65)；

【0260】

4) CDR - L1 : SSISYMHWHYHQK (配列番号：66)；

【0261】

5) CDR - L2 : DTSKLASGV P (配列番号：67)；及び

40

【0262】

6) CDR - L3 : HQRSSFP T (配列番号：68)。

【0263】

好適な抗C1s抗体の一例として、いくつかの場合には、抗C1s抗体は、以下のVHアミノ酸配列中に存在するVH CDRを含む：EVQLQQSGAELVRPGASVK
LSC T ASGFNIKDDYIHWVKQRPEQGLEWIGRIDPAD DHTK
YAPKFQDKATMTADTSSNTACLQLNSLTSEDTAVYYCAIY
GSGWAWFPYWGQGT LVS VSA (配列番号：120)。

【0264】

好適な抗C1s抗体の一例として、いくつかの場合には、抗C1s抗体は、以下のVLアミノ酸配列中に存在するVL CDRを含む：DIVLTQTPDYLA VSLGQRA

50

T I S C K A S Q S V D Y D G D S Y M N W Y Q Q K P G Q P P K L L I Y A A S N L E
S G I P A R F S G S G S G T D F T L N I H P V E E E D A A T Y Y C Q Q S N E D P
W T F G G G T K L E I K (配列番号：121)。

【0265】

好適な抗C1s抗体の一例として、いくつかの場合には、抗C1s抗体は、以下のVH
CDRを含む：

【0266】

1) CDR - H1 : G F N I K D D Y I H W V (配列番号：69)；

【0267】

2) CDR - H2 : I D P A D D H T K Y (配列番号：70)；及び

10

【0268】

3) CDR - H3 : A I Y G S G W A W F P Y (配列番号：71)。

【0269】

好適な抗C1s抗体の一例として、いくつかの場合には、抗C1s抗体は、以下のVL
CDRを含む：

【0270】

1) CDR - L1 : Q S V D Y D G D S Y M N (配列番号：72)；

【0271】

2) CDR - L2 : A A S N L E S G I P (配列番号：73)；及び

20

【0272】

3) CDR - L3 : Q Q S N E D P W T (配列番号：74)。

【0273】

好適な抗C1s抗体の一例として、いくつかの場合には、抗C1s抗体は、以下のVH
CDR及びVL CDRを含む：

【0274】

1) CDR - H1 : G F N I K D D Y I H W V (配列番号：69)；

【0275】

2) CDR - H2 : I D P A D D H T K Y (配列番号：70)；

【0276】

3) CDR - H3 : A I Y G S G W A W F P Y (配列番号：71)；

30

【0277】

4) CDR - L1 : Q S V D Y D G D S Y M N (配列番号：72)；

【0278】

5) CDR - L2 : A A S N L E S G I P (配列番号：73)；及び

【0279】

6) CDR - L3 : Q Q S N E D P W T (配列番号：74)。

【0280】

好適な抗C1s抗体の一例として、いくつかの場合には、抗C1s抗体は、以下のVHア
ミノ酸配列中に存在するVH CDRを含む：E V Q L Q Q S G P E L V K P G A S V K
I S C K A S G Y S F T G F Y M Q W V K Q S P E K N L E W I G E I N P T T G D E T
Y N Q K F Q A K A T L T V D K S S S T A Y M Q L K S L T S E D S A V Y F C A S D
F Y D G S F A W F E Y W G K D Y L T V S A (配列番号：122)。

40

【0281】

好適な抗C1s抗体の一例として、いくつかの場合には、抗C1s抗体は、以下のVLア
ミノ酸配列中に存在するVL CDRを含む：D I V L T Q S P V I M S A S P G E K V
T M T C S A S S S I S Y I H W Y Q Q K P G T S P K R W I Y D T S K L A S G V P A
R F S G S G S G T S Y S L T I S S M E A E D A A T Y Y C H Q R S S Y L T F G S G
T K L E I K (配列番号：123)。

【0282】

好適な抗C1s抗体の一例として、いくつかの場合には、抗C1s抗体は、以下のVH

50

CDRを含む：

【0283】

1) CDR - H1 : G Y S F T G F Y M Q W V (配列番号 : 7 5) ;

【0284】

2) CDR - H2 : I N P T T G D E T Y (配列番号 : 7 6) ; 及び

【0285】

3) CDR - H3 : A S D F Y D G S F A W F E Y (配列番号 : 7 7) 。

【0286】

好適な抗C1s抗体の一例として、いくつかの場合には、抗C1s抗体は、以下のVL CDRを含む：

10

【0287】

1) CDR - L1 : S S I S Y I H W Y Q Q K (配列番号 : 7 8) ;

【0288】

2) CDR - L2 : D T S K L A S G V P (配列番号 : 7 9) ; 及び

【0289】

3) CDR - L3 : H Q R S S Y L T (配列番号 : 8 0) 。

【0290】

好適な抗C1s抗体の一例として、いくつかの場合には、抗C1s抗体は、以下のVH CDR及びVL CDRを含む：

20

【0291】

1) CDR - H1 : G Y S F T G F Y M Q W V (配列番号 : 7 5) ;

【0292】

2) CDR - H2 : I N P T T G D E T Y (配列番号 : 7 6) ;

【0293】

3) CDR - H3 : A S D F Y D G S F A W F E Y (配列番号 : 7 7) ;

【0294】

4) CDR - L1 : S S I S Y I H W Y Q Q K (配列番号 : 7 8) ;

【0295】

5) CDR - L2 : D T S K L A S G V P (配列番号 : 7 9) ; 及び

【0296】

6) CDR - L3 : H Q R S S Y L T (配列番号 : 8 0) 。

30

【0297】

好適な抗C1s抗体の一例として、いくつかの場合には、抗C1s抗体は、以下のVHアミノ酸配列中に存在するVH CDRを含む：Q V K L Q Q S G P E L V K P G T S V R I S C K T S G Y S F T G Y Y M H W V K Q S P E K S L E W I G E I N P S I G D I T Y N Q R F K A K A T L T V D K S S S T A Y M Q L K S L T S E D S A V Y Y C A S D Y Y G G G F A W F A Y W G Q G T L V T V S A (配列番号 : 1 2 4) 。

【0298】

好適な抗C1s抗体の一例として、いくつかの場合には、抗C1s抗体は、以下のVLアミノ酸配列中に存在するVL CDRを含む：D I V M T Q S P A I M S A S S G E K V T M T C S A S S S I N Y M H W Y Q Q K P G T S P K R W I Y D T S K L A S G V P A R F S G S G S G T S Y S L T I S S M E A E D T A T Y Y C H Q R S D S L T F G S G T K L E I K (配列番号 : 1 2 5) 。

40

【0299】

好適な抗C1s抗体の一例として、いくつかの場合には、抗C1s抗体は、以下のVH CDRを含む：

【0300】

1) CDR - H1 : G Y S F T G Y Y M H W V (配列番号 : 8 1) ;

【0301】

2) CDR - H2 : I N P S I G D I T Y (配列番号 : 8 2) ; 及び

50

【0302】

3) CDR - H3 : A S D Y Y G G G F A W F A Y (配列番号 : 8 3) 。

【0303】

好適な抗 C 1 s 抗体の一例として、いくつかの場合には、抗 C 1 s 抗体は、以下の V L C D R を含む :

【0304】

1) CDR - L 1 : S S I N Y M H W Y Q Q K (配列番号 : 8 4) ;

【0305】

2) CDR - L 2 : D T S K L A S G V P (配列番号 : 8 5) ; 及び

【0306】

3) CDR - L 3 : H Q R S D S L T (配列番号 : 8 6) 。

10

【0307】

好適な抗 C 1 s 抗体の一例として、いくつかの場合には、抗 C 1 s 抗体は、以下の V H C D R 及び V L C D R を含む :

【0308】

1) CDR - H 1 : G Y S F T G Y Y M H W V (配列番号 : 8 1) ;

【0309】

2) CDR - H 2 : I N P S I G D I T Y (配列番号 : 8 2) ;

【0310】

3) CDR - H 3 : A S D Y Y G G G F A W F A Y (配列番号 : 8 3) ;

20

【0311】

4) CDR - L 1 : S S I N Y M H W Y Q Q K (配列番号 : 8 4) ;

【0312】

5) CDR - L 2 : D T S K L A S G V P (配列番号 : 8 5) ; 及び

【0313】

6) CDR - L 3 : H Q R S D S L T (配列番号 : 8 6) 。

【0314】

好適な抗 C 1 s 抗体の一例として、いくつかの場合には、抗 C 1 s 抗体は、以下の V H C D R を含む :

【0315】

1) CDR - H 1 : G F T F S N Y A M S W V (配列番号 : 8 7) ;

30

【0316】

2) CDR - H 2 : I S S G G S H T Y Y (配列番号 : 8 8) ; 及び

【0317】

3) CDR - H 3 : A R L F T G Y A M D Y (配列番号 : 8 9) 。

【0318】

好適な抗 C 1 s 抗体の一例として、いくつかの場合には、抗 C 1 s 抗体は、以下の V L C D R を含む :

【0319】

1) CDR - L 1 : S S V S S S Y L H W Y Q (配列番号 : 9 0) ;

40

【0320】

2) CDR - L 2 : S T S N L A S G V P (配列番号 : 9 1) ; 及び

【0321】

3) CDR - L 3 : H Q Y Y R L P P I T (配列番号 : 9 2) 。

【0322】

好適な抗 C 1 s 抗体の一例として、いくつかの場合には、抗 C 1 s 抗体は、以下の V H C D R 及び V L C D R を含む :

【0323】

1) CDR - H 1 : G F T F S N Y A M S W V (配列番号 : 8 7) ;

【0324】

50

- 2) CDR - H2 : I S S G G S H T Y Y (配列番号 : 8 8) ;
 【 0 3 2 5 】
 3) CDR - H3 : A R L F T G Y A M D Y (配列番号 : 8 9) ;
 【 0 3 2 6 】
 4) CDR - L1 : S S V S S S Y L H W Y Q (配列番号 : 9 0) ;
 【 0 3 2 7 】
 5) CDR - L2 : S T S N L A S G V P (配列番号 : 9 1) ; 及び
 【 0 3 2 8 】
 6) CDR - L3 : H Q Y Y R L P P I T (配列番号 : 9 2) 。
 【 0 3 2 9 】

10

好適な抗 C 1 s 抗体の一例として、いくつかの場合には、抗 C 1 s 抗体は、以下の V H アミノ酸配列中に存在する V H C D R を含む :

【 0 3 3 0 】
 E V M L V E S G G A L V K P G G S L K L S C A A S G F T F S N Y A M S W V R Q I
 P E K R L E W V A T I S S G G S H T Y Y L D S V K G R F T I S R D N A R D T L Y
 L Q M S S L R S E D T A L Y Y C A R L F T G Y A M D Y W G Q G T S V T V S S (配列番号 : 9 3)

【 0 3 3 1 】
 好適な抗 C 1 s 抗体の一例として、いくつかの場合には、抗 C 1 s 抗体は、以下の V L アミノ酸配列中に存在する V L C D R を含む : Q I V L T Q S P A I M S A S L G E R V
 T M T C T A S S S V S S S Y L H W Y Q Q K P G S S P K L W I Y S T S N L A S G V
 P A R F S G S G S G T F Y S L T I S S M E A E D D A T Y Y C H Q Y Y R L P P I T
 F G A G T K L E L K (配列番号 : 9 4) 。

20

【 0 3 3 2 】
 好適な抗 C 1 s 抗体の一例として、いくつかの場合には、抗 C 1 s 抗体は、以下の V H C D R を含む :

- 【 0 3 3 3 】
 1) CDR - H1 : N Y A M S (配列番号 : 9 5) ;
 【 0 3 3 4 】
 2) CDR - H2 : T I S S G G S H T Y Y L D S V K G (配列番号 : 9 6) ; 及び
 【 0 3 3 5 】
 3) CDR - H3 : L F T G Y A M D Y (配列番号 : 9 7) 。

30

【 0 3 3 6 】
 好適な抗 C 1 s 抗体の一例として、いくつかの場合には、抗 C 1 s 抗体は、以下の V L C D R を含む :

- 【 0 3 3 7 】
 1) CDR - L1 : T A S S S V S S S Y L H (配列番号 : 9 8) ;
 【 0 3 3 8 】
 2) CDR - L2 : S T S N L A S (配列番号 : 9 9) ; 及び
 【 0 3 3 9 】
 3) CDR - L3 : H Q Y Y R L P P I T (配列番号 : 9 2) 。

40

【 0 3 4 0 】
 好適な抗 C 1 s 抗体の一例として、いくつかの場合には、抗 C 1 s 抗体は、以下の V H C D R 及び V L C D R を含む :

- 【 0 3 4 1 】
 1) CDR - H1 : N Y A M S (配列番号 : 9 5) ;
 【 0 3 4 2 】
 2) CDR - H2 : T I S S G G S H T Y Y L D S V K G (配列番号 : 9 6) ;
 【 0 3 4 3 】
 3) CDR - H3 : L F T G Y A M D Y (配列番号 : 9 7) ;

50

【 0 3 4 4 】

4) CDR - L 1 : T A S S S V S S S Y L H (配列番号 : 9 8) ;

【 0 3 4 5 】

5) CDR - L 2 : S T S N L A S (配列番号 : 9 9) ; 及び

【 0 3 4 6 】

6) CDR - L 3 : H Q Y Y R L P P I T (配列番号 : 9 2) 。

【 0 3 4 7 】

上述の通り、いくつかの場合には、抗 C 1 s 抗体は、ヒト化 V_H フレームワーク領域を含む。いくつかの場合には、抗 C 1 s 抗体は、ヒト化 V_L フレームワーク領域を含む。いくつかの場合には、抗 C 1 s 抗体は、ヒト化 V_H フレームワーク領域及びヒト化 V_L フレームワーク領域を含む。ヒト化 V_H 及び V_L フレームワーク領域は、当該技術分野において既知であり、当業者によって容易に生成され得る。いくつかの場合には、ヒト化 V_H フレームワーク領域は、コンセンサス V_H フレームワーク領域である。いくつかの場合には、ヒト化 V_L フレームワーク領域は、コンセンサス V_L フレームワーク領域である。

10

【 0 3 4 8 】

本明細書に記載されるような V_H CDR との使用に好適なコンセンサスヒト V_H フレームワーク領域の非限定的な例としては、以下のものが挙げられる (サブグループ I I I コンセンサス) :

【 0 3 4 9 】

a) V_H FR 1 : E V Q L V E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S (配列番号 : 1 2 6) ;

20

【 0 3 5 0 】

b) V_H FR 2 : W V R Q A P G K G L E W V (配列番号 : 1 2 7) ;

【 0 3 5 1 】

c) V_H FR 3 : R F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C (配列番号 : 1 2 8) ; 及び

【 0 3 5 2 】

d) V_H FR 4 : W G Q G T L V T V S S (配列番号 : 1 2 9) 。

【 0 3 5 3 】

いくつかの場合には、V_H FR 3 は、7 1 位、7 3 位、及び / または 7 8 位にアミノ酸置換を含み ; 例えば、ここで

30

【 化 1 】

RFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYC

(配列番号 : 1 3 0) 中における下線付きで太字の R は、アミノ酸 7 1 (K a b a t 番号付け) であり ;

【 化 2 】

RFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYC

(配列番号 : 1 3 1) 中における下線付きで太字の N は、アミノ酸 7 3 (K a b a t 番号付け) であり ;

40

【 化 3 】

RFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYC

(配列番号 : 1 3 2) 中における下線付きで太字の L は、アミノ酸 7 8 (K a b a t 番号付け) である。例えば、いくつかの場合には、アミノ酸 7 1 は A であり ; かつ / またはアミノ酸 7 3 は T であり ; かつ / またはアミノ酸 7 8 は A である。一例として、いくつかの場合には、好適なコンセンサスヒト化 V_H FR 3 は、アミノ酸配列 :

【化4】

RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYC

(配列番号：133)を含む。

【0354】

本明細書に記載されるようなV_H CDRとの使用に好適なコンセンサスヒトV_Hフレームワーク領域の非限定的な例としては、以下のものが挙げられる(サブグループIコンセンサス)：

【0355】

a) V_H FR1：QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS (配列番号：134)； 10

【0356】

b) V_H FR2：WVRQAPGQGLEWM (配列番号：135)；

【0357】

c) V_H FR3：RVTITADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC (配列番号：136)；及び

【0358】

d) V_H FR4：WGQGTLVTVSS (配列番号：137)。

【0359】

本明細書に記載されるようなV_H CDRとの使用に好適なコンセンサスヒトV_Hフレームワーク領域の非限定的な例としては、以下のものが挙げられる(サブグループIIコンセンサス)： 20

【0360】

a) V_H FR1：QVQLQESGPGLVKPSQTLSSLTCTVS (配列番号：138)；

【0361】

b) V_H FR2：WIRQPPGKGLEWI (配列番号：139)；

【0362】

c) V_H FR3：RVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYC (配列番号：140)；及び 30

【0363】

d) V_H FR4：WGQGTLVTVSS (配列番号：141)。

【0364】

本明細書に記載されるようなV_L CDRとの使用に好適なコンセンサスヒトV_Lフレームワーク領域の非限定的な例としては、以下のものが挙げられる(サブグループIコンセンサス)：

【0365】

a) V_L FR1：DIQMTQSPSSLSASVGDRTITC (配列番号：142)；

【0366】

b) V_L FR2：WYQQKPKAPKLLIY (配列番号：143)； 40

【0367】

c) V_L FR3：GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSSLQPEDFATYYC (配列番号：144)；及び

【0368】

d) V_L FR4：FGQGTKVEIK (配列番号：145)。

【0369】

本明細書に記載されるようなV_L CDRとの使用に好適なコンセンサスヒトV_Lフレームワーク領域の非限定的な例としては、以下のものが挙げられる(サブグループIIコンセンサス)： 50

【0370】

a) V_L FR1: DIVMTQSP L S L P V T P G E P A S I S C (配列番号: 146);

【0371】

b) V_L FR2: WY L Q K P G Q S P Q L L I Y (配列番号: 147);

【0372】

c) V_L FR3: G V P D R F S G S G S G T D F T L K I S R V E A E D V G V Y Y C (配列番号: 148); 及び

【0373】

d) V_L FR4: F G Q G T K V E I K (配列番号: 149)。

10

【0374】

本明細書に記載されるようなV_L CDRとの使用に好適なコンセンサスヒトV_Lフレームワーク領域の非限定的な例としては、以下のものが挙げられる(サブグループI I I コンセンサス):

【0375】

a) V_L FR1: D I V M T Q S P D S L A V S L G E R A T I N C (配列番号: 150);

【0376】

b) V_L FR2: W Y Q Q K P G Q P P K L L I Y (配列番号: 151);

【0377】

c) V_L FR3: G V P D R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q A E D F A V Y Y C (配列番号: 152); 及び

20

【0378】

d) V_L FR4: F G Q G T K V E I K (配列番号: 153)。

【0379】

本明細書に記載されるようなV_L CDRとの使用に好適なコンセンサスヒトV_Lフレームワーク領域の非限定的な例としては、以下のものが挙げられる(サブグループI V コンセンサス):

【0380】

a) V_L FR1: D I V M T Q S P D S L A V S L G E R A T I N C (配列番号: 154);

30

【0381】

b) V_L FR2: W Y Q Q K P G Q P P K L L I Y (配列番号: 155);

【0382】

c) V_L FR3: G V P D R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q A E D F A V Y Y C (配列番号: 156); 及び

【0383】

d) V_L FR4: F G Q G T K V E I K (配列番号: 157)。

【0384】

製剤

40

同種免疫障害または自己免疫障害を処置する本開示の方法を実施する際に、抗C1s抗体は、所望の治療効果をもたらすことができる任意の簡便な手段を使用して個体に投与され得る。例えば、抗C1s抗体は、適切な薬学的に許容される担体、薬学的に許容される希釈剤、またはその他の薬学的に許容される賦形剤と組み合わせることにより医薬組成物へと製剤化され得、固体、半固体、液体または気体形態の調製物、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、軟膏剤、液剤、坐剤、注射剤、吸入剤及びエアロゾル剤などへと製剤化され得る。

【0385】

医薬剤形では、抗C1s抗体は、それらの薬学的に許容される塩の形態で投与され得る、またはそれらは単独でもしくはその他の薬学的に活性な化合物と適切に関連して、加えて

50

それらと組み合わせても使用され得る。以下の方法及び賦形剤は、単に例示にすぎず、決して限定するものではない。

【0386】

経口調製物について、抗C1s抗体は、錠剤、散剤、顆粒剤またはカプセル剤を作製するために単独で使用され得る、または適切な添加剤と、例えば、従来の添加剤、例えば、ラクトース、マンニトール、トウモロコシデンプンもしくはジャガイモデンプンなどと；結合剤、例えば、結晶セルロース、セルロース誘導體、アカシア、トウモロコシデンプンもしくはゼラチンなどと；崩壊剤、例えば、トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプンもしくはカルボキシメチルセルロースナトリウムなどと；潤滑剤、例えば、タルクもしくはステアリン酸マグネシウムなどと；ならびに所望される場合、希釈剤、緩衝剤、湿潤剤、防腐剤及び香味剤と組み合わせ使用され得る。

10

【0387】

抗C1s抗体は、水性溶媒または非水溶媒、例えば、植物油もしくはその他の類似した油、プロピレングリコール、合成脂肪酸グリセリド、注射可能な有機エステル（例えば、オレイン酸エチル）、高級脂肪酸もしくはプロピレングリコールのエステルなどの中に抗体を溶解、懸濁または乳化させることにより、注射用調製物へと製剤化され得；所望される場合、従来の添加剤、例えば、可溶化剤、等張剤、懸濁化剤、乳化剤、安定剤及び防腐剤などを用いる。非経口ビヒクルとしては、塩化ナトリウム溶液、リンゲルデキストロース、デキストロース及び塩化ナトリウム、乳酸リンゲル、または固定油が挙げられる。静脈内ビヒクルとしては、水分及び栄養補充剤、電解質補充剤（リンゲルデキストロースに基づくものなど）などが挙げられる。さらに、本開示の医薬組成物は、医薬組成物の使用目的に応じて、ドーパミンまたは精神薬理学的薬物などのさらなる薬剤を含み得る。

20

【0388】

抗C1s抗体を含む医薬組成物は、所望の純度を有する抗C1s抗体を、任意の生理学的に許容される担体、その他の賦形剤、安定剤、界面活性剤、緩衝剤及び/または等張化剤と混合することにより調製される。許容される担体、その他の賦形剤及び/または安定剤は、用いられる投与量及び濃度でレシipientにとって非毒性であり、これらとしては、緩衝剤、例えば、リン酸塩、クエン酸塩、及びその他の有機酸など；アスコルビン酸、グルタチオン、システイン、メチオニン及びクエン酸を含む抗酸化剤；防腐剤（エタノール、ベンジルアルコール、フェノール、m-クレゾール、p-クロル-m-クレゾール、メチルパラベンもしくはプロピルパラベン、塩化ベンザルコニウム、もしくはこれらの組合せなど）；アミノ酸、例えば、アルギニン、グリシン、オルニチン、リジン、ヒスチジン、グルタミン酸、アスパラギン酸、イソロイシン、ロイシン、アラニン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、メチオニン、セリン、プロリン及びこれらの組合せなど；単糖類、二糖類及びその他の炭水化物；低分子量（約10残基未満）ポリペプチド；タンパク質、例えば、ゼラチンもしくは血清アルブミンなど；EDTAなどのキレート剤；糖、例えば、トレハロース、スクロース、ラクトース、グルコース、マンノース、マルトース、ガラクトース、フルクトース、ソルボース、ラフィノース、グルコサミン、N-メチルグルコサミン、ガラクトサミン、及びノイラミン酸など；ならびに/または非イオン界面活性剤、例えば、Tween、Brij、Pluronic、Triton-X、もしくはポリエチレングリコール（PEG）などが挙げられる。

30

40

【0389】

医薬組成物は、液体形態、凍結乾燥形態または凍結乾燥形態から再構成された液体形態であり得、この凍結乾燥調製物は、投与前に滅菌溶液で再構成されなければならない。凍結乾燥組成物を再構成するための標準的な手順は、ある体積の純水（典型的には、凍結乾燥中に除去される体積に等しい）を添加することであるが；抗菌剤を含む溶液が、非経口投与用の医薬組成物の作製に使用され得る；Chen (1992) Drug Dev Ind Pharm 18, 1311-54も参照のこと。

【0390】

医薬組成物における例示的な抗体濃度は、約1mg/mL～約200mg/mLまたは約

50

50 mg/mL ~ 約 200 mg/mL、または約 150 mg/mL ~ 約 200 mg/mL の範囲であり得る。

【0391】

抗 C1s 抗体の水性製剤は、例えば、pH 約 4.0 ~ 約 7.0、または約 5.0 ~ 約 6.0、またはあるいは約 5.5 の範囲で、pH 緩衝溶液中において調製され得る。この範囲内の pH に好適な緩衝液の例としては、リン酸緩衝液、ヒスチジン緩衝液、クエン酸緩衝液、コハク酸緩衝液、酢酸緩衝液及びその他の有機酸緩衝液が挙げられる。緩衝液濃度は、例えば、緩衝液及び製剤の所望の張度に応じて、約 1 mM ~ 約 100 mM、または約 5 mM ~ 約 50 mM であり得る。

【0392】

等張化剤は、製剤の張度を調節するために抗体製剤に含まれ得る。例示的な等張化剤としては、塩化ナトリウム、塩化カリウム、グリセリン及びアミノ酸、糖に加えてこれらの組合せの群からの、任意の成分が挙げられる。いくつかの実施形態では、水性製剤は等張であるが、高張液または低張液が好適であり得る。「等張」という用語は、比較されるあるその他の溶液、例えば、生理食塩水または血清などと同じ張度を有する溶液を示す。等張化剤は、約 5 mM ~ 約 350 mM の量で、例えば、100 mM ~ 350 mM の量で使用され得る。

【0393】

界面活性剤もまた抗体製剤に添加されて、製剤化抗体の凝集を減少させ、かつ/または製剤における粒子状物質の形成を最小限に抑え、かつ/または吸着を減少させることができる。例示的な界面活性剤としては、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル (Tween)、ポリオキシエチレンアルキルエーテル (Brij)、アルキルフェニルポリオキシエチレンエーテル (Triton-X)、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンコポリマー (ポロキサマー、Pluronic)、及びドデシル硫酸ナトリウム (SDS) が挙げられる。好適なポリオキシエチレンソルビタン-脂肪酸エステルの例は、ポリソルベート 20、(Tween 20 (商標) という商標で販売されている) 及びポリソルベート 80 (Tween 80 (商標) という商標で販売されている) である。好適なポリオキシエチレン-ポリプロピレンコポリマーの例は、Pluronic (登録商標) F68 または Poloxamer 188 (商標) という名称で販売されているものである。好適なポリオキシエチレンアルキルエーテルの例は、Brij (商標) という商標で販売されているものである。界面活性剤の例示的な濃度は、約 0.001% ~ 約 1% w/v の範囲であり得る。

【0394】

リオプロテクタントもまた、凍結乾燥プロセス中の不安定化条件から不安定な活性成分 (例えば、タンパク質) を保護するために添加され得る。例えば、既知のリオプロテクタントとしては、糖 (グルコース及びスクロースを含む) ; ポリオール (マンニトール、ソルビトール及びグリセロールを含む) ; ならびにアミノ酸 (アラニン、グリシン及びグルタミン酸を含む) が挙げられる。リオプロテクタントは、約 10 mM ~ 500 nM の量で含まれ得る。

【0395】

いくつかの実施形態では、製剤は、抗 C1s 抗体、及び上で同定された薬剤 (例えば、界面活性剤、緩衝剤、安定剤、等張化剤) のうち 1 種以上を含み、1 種以上の防腐剤、例えば、エタノール、ベンジルアルコール、フェノール、m-クレゾール、p-クロル-m-クレゾール、メチルパラベンまたはプロピルパラベン、塩化ベンザルコニウム、及びこれらの組合せなどを実質的に含まない。その他の実施形態では、防腐剤は、例えば、約 0.001 ~ 約 2% (w/v) の範囲の濃度で製剤中に含まれる。

【0396】

例えば、製剤は、非経口投与に好適な液体製剤または凍結乾燥製剤であり得、約 1 mg/mL ~ 約 200 mg/mL の抗 C1s 抗体 ; 約 0.001% ~ 約 1% の少なくとも 1 種の界面活性剤 ; 約 1 mM ~ 約 100 mM の緩衝剤 ; 場合により約 10 mM ~ 約 500 mM の

10

20

30

40

50

安定剤；及び約 5 m M ~ 約 3 5 0 m M の等張化剤を含み得；約 4 . 0 ~ 約 7 . 0 の p H を有する。

【 0 3 9 7 】

有効性をモニターする方法

本開示は、本開示の同種免疫障害または自己免疫障害を処置する方法の有効性をモニターする方法を提供する。本方法は一般に、同種免疫障害または自己免疫障害を処置する本開示の方法による処置を受けている個体から得られた生体試料中において、a) 自己抗体もしくは同種抗体のレベルを検出すること；及び/または b) 自己反応性もしくは同種反応性 B 細胞数を検出すること；及び/または c) B 細胞により産生される、もしくは B 細胞により調節されるサイトカイン（複数可）のレベルを検出することを含む。a) 自己抗体または同種抗体のレベル；b) 自己反応性または同種反応性 B 細胞数；及び c) B 細胞により産生される、または B 細胞により調節されるサイトカイン（複数可）のレベルのうち 1 つ以上の変化（例えば、減少）は、処置前のレベルと比較して、またはより早い時点で採取された試料中のレベルもしくは数と比較して処置の有効性を示す。いくつかの場合には、検出は定量的である。

10

【 0 3 9 8 】

いくつかの場合には、本開示の処置方法の有効性をモニターする方法は、a) 第 1 時点で個体から得られた生体試料における自己抗体または同種抗体のレベルを検出すること；及び b) 第 2 時点で個体から得られた生体試料における自己抗体または同種抗体のレベルを検出することを含む。第 2 時点は、第 1 時点よりも遅い。第 2 時点で採取された生体試料における自己抗体または同種抗体のレベルが、第 1 時点で採取された生体試料における自己抗体または同種抗体のレベルよりも低い場合、処置の有効性が示されている。同種抗体（例えば、- 抗 H L A 抗体）については、C 1 q 結合同種抗体から非 C 1 q 結合同種抗体へのアイソタイプスイッチも、処置の有効性を実証する。したがって、いくつかの場合には、本開示の処置方法の有効性をモニターする方法は、a) 第 1 時点で個体から得られた生体試料における自己抗体または同種抗体のアイソタイプを検出すること；及び b) 第 2 時点で個体から得られた生体試料における自己抗体または同種抗体のアイソタイプを検出することを含む。

20

【 0 3 9 9 】

いくつかの場合には、本開示の処置方法の有効性をモニターする方法は、a) 第 1 時点で個体から得られた生体試料における自己反応性 B 細胞または同種反応性 B 細胞のレベルを検出すること（例えば、それらの数を決定すること）；及び b) 第 2 時点で個体から得られた生体試料における自己反応性 B 細胞または同種反応性 B 細胞のレベルを検出すること（例えば、それらの数を決定すること）を含む。第 2 時点は、第 1 時点よりも遅い。第 2 時点で採取された生体試料における自己反応性 B 細胞または同種反応性 B 細胞のレベルが、第 1 時点で採取された生体試料における自己反応性 B 細胞または同種反応性 B 細胞のレベルよりも低い場合、処置の有効性が示されている。

30

【 0 4 0 0 】

いくつかの場合には、本開示の処置方法の有効性をモニターする方法は、a) 第 1 時点で個体から得られた生体試料において B 細胞により産生される、または B 細胞により調節されるサイトカイン（複数可）のレベルを検出すること；及び b) 第 2 時点で個体から得られた生体試料において B 細胞により産生される、または B 細胞により調節されるサイトカイン（複数可）のレベルを検出することを含む。第 2 時点は、第 1 時点よりも遅い。第 2 時点で採取された生体試料において B 細胞により産生される、または B 細胞により調節されるサイトカイン（複数可）のレベルが、第 1 時点で採取された生体試料において B 細胞により産生される、または B 細胞により調節されるサイトカイン（複数可）のレベルと比較して変化する場合、処置の有効性が示されている。例えば、第 2 時点で採取された生体試料において B 細胞により産生される炎症性サイトカイン（複数可）のレベルが、第 1 時点で採取された生体試料において B 細胞により産生される炎症性サイトカイン（複数可）のレベルよりも低い場合、処置の有効性が示されている。B 細胞により産生されるサイト

40

50

カインとしては、例えば、炎症性サイトカイン、例えば、IL - 2、IL - 4、IL - 6、IL - 12、IFN - 、及びTNF - など；ならびに免疫抑制性サイトカイン、例えば、IL - 10及びTGF - などが挙げられる。

【0401】

好適な生体試料としては、例えば、血液、血清、血漿などが挙げられる。

【0402】

いくつかの場合には、第1時点は、同種免疫障害または自己免疫障害を処置する本開示の方法による処置の開始前であり；第2時点は、同種免疫障害または自己免疫障害を処置する本開示の方法による処置の開始後である。いくつかの場合には、第1時点は、同種免疫障害または自己免疫障害を処置する本開示の方法による処置の開始前であり；第2時点は、同種免疫障害または自己免疫障害を処置する本開示の方法による処置の開始から2日～6か月（例えば、2日～7日、1週間～2週間、2週間～4週間、1か月～2か月、2か月～3か月、3か月～4か月、4か月～5か月、または5か月～6か月）後である。

10

【0403】

いくつかの場合には、第1時点は、同種免疫障害または自己免疫障害を処置する本開示の方法による処置の開始後である。例えば、いくつかの場合には、第1時点は、同種免疫障害または自己免疫障害を処置する本開示の方法による処置の開始から2日～6か月（例えば、2日～7日、1週間～2週間、2週間～4週間、1か月～2か月、2か月～3か月、3か月～4か月、4か月～5か月、または5か月～6か月）後であり；第2時点は、第1時点から2日～6か月（例えば、2日～7日、1週間～2週間、2週間～4週間、1か月～2か月、2か月～3か月、3か月～4か月、4か月～5か月、または5か月～6か月）後である。

20

【0404】

自己抗体または同種抗体のレベルを決定する方法は、当該技術分野において既知であり、任意の既知の方法が使用され得る。好適な方法の例としては、免疫学的方法、例えば、ELISA、LFIA、DIA、FIA、CLIA、CIA、MIA、RIAなどが挙げられる。例えば、検出可能な標識自己抗原または同種抗原は、それぞれの自己抗体または同種抗体を検出するためにアッセイで使用され得る。処置されている個体から得られた生体試料中に存在する自己抗体が固定化され得；固定化自己抗体と接触する検出可能な標識自己抗原が複合体を形成する場合、検出可能な標識の存在または量は、生体試料中の自己抗体の存在または量を示す。同様に、処置されている個体から得られた生体試料中に存在する同種抗体が固定化され得；固定化同種抗体と接触する検出可能な標識同種抗原が複合体を形成する場合、検出可能な標識の存在または量は、生体試料中の同種抗体の存在または量を示す。

30

【0405】

自己反応性B細胞または同種反応性B細胞のレベル（例えば、それらの数）を決定する方法は、当該技術分野において既知であり、任意の既知の方法が使用され得る。好適な方法の例としては、フローサイトメトリー、免疫蛍光法、酵素結合免疫スポット（ELISPOT）アッセイなどが挙げられる。自己反応性B細胞または同種反応性B細胞のレベル（例えば、それらの数）は、個体から得られた試料中において決定され、ここで試料としては、例えば、組織生検試料、血液、または骨髄を挙げることができる。

40

【0406】

B細胞により産生される、またはB細胞により調節されるサイトカインのレベルを決定する方法は、当該技術分野において既知であり、任意の既知の方法が使用され得る。好適な方法の例としては、例えば、ELISAアッセイが挙げられる。

【0407】

処置に好適な対象

様々な宿主（ここで「宿主」という用語は、本明細書では「対象」、「個体」、及び「患者」という用語と同じ意味で使用される）が、本願の方法により処置可能である。一般に、このような宿主は「哺乳動物」または「哺乳類」であり、これらの用語は、肉食動物目

50

(例えば、ネコ)、草食動物目(例えば、ウシ、ウマ、及びヒツジ)、雑食動物目(例えば、イヌ、ヤギ、及びブタ)、げっ歯目(例えば、マウス、モルモット、及びラット)、ならびに霊長目(例えば、ヒト、チンパンジー、及びサル)を含む、哺乳綱クラス内の生物について記載するために広く使用されている。いくつかの実施形態では、宿主は、補体系を有する個体、例えば、哺乳動物、魚類、または無脊椎動物などである。いくつかの実施形態では、宿主は、補体系を含有する哺乳動物、魚類、もしくは無脊椎動物の伴侶動物、農業動物、使役動物、動物園の動物、または実験動物である。いくつかの実施形態では、宿主はヒトである。

【0408】

自己免疫障害を処置するための本開示の方法を使用する処置に好適な個体としては、自己抗体により媒介される自己免疫障害を有する個体が挙げられる。自己免疫障害を処置するための本開示の方法を使用する処置に好適な個体としては、障害、例えば、アジソン病、加齢黄斑変性症、脱毛症、自己免疫性肝炎(例えば、B型肝炎ウイルス感染と関連する自己免疫性肝炎; C型肝炎ウイルス感染と関連する自己免疫性肝炎)、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性皮膚疾患、自己免疫性甲状腺疾患、水疱性類天疱瘡、セリアック病、寒冷凝集素症、皮膚筋炎、1型糖尿病、グレーブス病、グッドパスチャー症候群、橋本病、副甲状腺機能低下症、下垂体機能低下症、甲状腺機能低下症、特発性血小板減少性紫斑病、炎症性腸疾患(例えば、クローン病; 潰瘍性大腸炎)、多発性硬化症、重症筋無力症、心筋炎、視神経脊髄炎、尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、多発性筋炎、乾癬、関節リウマチ、サルコイドーシス、強皮症、シェーグレン症候群、全身性エリテマトーデス、ブドウ膜炎、ならびにウェゲナー肉芽腫症及び多発性筋炎/皮膚筋炎などを有する(例えば、これらの障害を有すると診断された)個体が挙げられる。

10

20

【0409】

いくつかの場合には、個体は、これまでに自己免疫障害に関する処置レジメンで処置されてきたが; 処置に応答しなかった。いくつかの場合には、個体は、これまでに自己免疫障害に関する処置レジメンで処置されてきたが; 再発した(例えば、自己免疫障害が再発した)。

【0410】

いくつかの場合には、本開示の方法による処置に好適な個体は、加齢黄斑変性症、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、アナフィラキシー、嗜銀顆粒性認知症、関節炎(例えば、関節リウマチ)、喘息、アテローム性動脈硬化症、非典型溶血性尿毒症症候群、自己免疫疾患、自己免疫性溶血性貧血、パラケル・サイモンズ症候群、ベーチェット病、英国型アミロイド血管症、水疱性類天疱瘡、バージャー病、C1q腎症、癌、劇症型抗リン脂質抗体症候群、脳アミロイド血管症、寒冷凝集素症、皮質基底核変性症、クロイツフェルト・ヤコブ病、クローン病、クリオグロブリン血管炎、ボクサー認知症、レビー小体型認知症(DLB)、石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病、円板状エリテマトーデス、ダウン症候群、巣状分節性系球体硬化症、形式的思考障害、前頭側頭型認知症(FTD)、17番染色体に連鎖したパーキンソニズムを伴う前頭側頭型認知症、前頭側頭葉変性症、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病、ギラン・バレー症候群、ハレルフォルデン・スパッツ病、溶血性尿毒症症候群、遺伝性血管性浮腫、ハイポホスファスタシス(hypophosphatasia)、特発性肺炎症候群、免疫複合体病、封入体筋炎、感染症(例えば、細菌(例えば、Neisseria meningitidisもしくはストレプトコッカス属)ウイルス(例えば、ヒト免疫不全ウイルス(HIV))、またはその他の感染因子により引き起こされる疾患)、炎症性疾患、虚血/再灌流傷害、軽度認知障害、免疫性血小板減少性紫斑病(ITP)、モリブデン補因子欠損症(MoCD)A型、膜性増殖性系球体腎炎(MPGN)I型、膜性増殖性系球体腎炎(MPGN)II型(デンスデポジット病)、膜性腎炎、多発脳梗塞性認知症、ループス(例えば、全身性エリテマトーデス(SLE))、系球体腎炎、川崎病、多巣性運動ニューロパチー、多発性硬化症、多系統萎縮症、重症筋無力症、心筋梗塞、筋強直性ジストロフィー、視神経脊髄炎、ニーマン・ピック病C型、神経原線維変化を伴う非グアム型運動ニューロン疾

30

40

50

患、パーキンソン病、認知症を伴うパーキンソン病、発作性夜間ヘモグロビン尿症、尋常性天疱瘡、ピック病、脳炎後パーキンソニズム、多発性筋炎、プリオンタンパク質脳アミロイド血管症、進行性皮質下グリオシス、進行性核上性麻痺、乾癬、敗血症、志賀毒素 E c o l i (S T E C) - H u S、脊髄性筋萎縮症、脳卒中、亜急性硬化性全脳炎、神経原線維変化型認知症、移植片拒絶、血管炎（例えば、A N C A 関連血管炎）、ウェグナー肉芽腫症（W e g n e r ' s g r a n u l o m a t o s i s）、鎌状赤血球症、クリオグロブリン血症、混合型クリオグロブリン血症、本態性混合型クリオグロブリン血症、I I 型混合型クリオグロブリン血症、I I I 型混合型クリオグロブリン血症、腎炎、薬物誘発性血小板減少症、ループス腎炎、水疱性類天疱瘡、後天性表皮水疱症、遅発性溶血性輸血反応、低補体血症性蕁麻疹様血管炎症候群、偽水晶体性水疱性角膜症、及び血小板不応状態から選択される疾患を有する。

10

【0411】

同種免疫障害を処置するための本開示の方法を使用する処置に好適な個体としては、ドナー器官または組織を受容した個体が挙げられ、ここでこのような個体は、器官または組織レシピエントと称される。同種免疫障害を処置するための本開示の方法を使用する処置に好適な個体としては、ドナー器官または組織を受容する（例えば、受容する予定の；受容するための待機リストに記載されている）個体が挙げられ、ここでこのような個体は、見込みのある器官または組織レシピエントと称される。同種移植器官及び組織としては、腎臓、肝臓、膵臓、心臓、肺、皮膚、血液組織（全血；赤血球；白血球；臍帯血などを含み、ここで血液組織は、血球の単離集団（パフィーコート；赤血球；血小板；リンパ球；T細胞；B細胞；もしくはあるその他の集団）を含んでよい、もしくは血液組織は、細胞の混合集団を含む）、小腸、内皮組織、血管組織（例えば、血管）、眼、胃、胸腺、骨、骨髓、角膜、心臓弁、ランゲルハンス島、または腱が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【実施例】

【0412】

以下の実施例は、本発明の作製方法及び使用方法の完全な開示及び説明を当業者に提供するために記述され、発明者が本発明と考えるものの範囲を限定することを意図せず、これらの実施例は、以下の実験が実施される全てであること、または唯一の実験であることを表すことも意図しない。使用した数（例えば、量、温度など）に関して精度を保証するために努力したが、若干の実験誤差及び偏差が考慮されるべきである。特段の指示がない限り、部は重量部であり、分子量は重量平均分子量であり、温度は摂氏度であり、圧力は大気圧またはその近傍である。標準的な略語、例えば、b p、塩基対（複数可）；k b、キロベース（複数可）；p l、ピコリットル（複数可）；s または s e c、秒（複数可）；m i n、分（複数可）；h または h r、時間（複数可）；a a、アミノ酸（複数可）；k b、キロベース（複数可）；b p、塩基対（複数可）；n t、ヌクレオチド（複数可）；i . m .、筋肉内（に）；i . p .、腹腔内（に）；s . c .、皮下（に）などを使用してよい。

30

【0413】

実施例 1

材料及び方法

E L I S A プレートの調製。高結合 E L I S A プレートを、10 μ g / mL のエンドトキシンプリー血漿由来全ヒト I g M (H u I g M) を用いて、またはヒト I g M に対するマウス I g G (M a H) を用いて + 4 で一晚コーティングした。翌日、プレートをリン酸緩衝生理食塩水 (P B S) で洗浄し、2%ゼラチン溶液でブロックした。

40

【0414】

補体の沈着。正常ヒト血清を、G V B + + 緩衝液中で H u I g M プレートについては 2 . 5 % まで、または M a H プレートについては 5 % まで希釈し、15 ~ 30 分間室温で、1) 20 ~ 100 μ g / mL の抗 C 1 s マウスモノクローナル抗体 T N T 0 0 3、T N T 0 0 3 のヒト化バリエーション、抗 C 5 抗体、もしくは適合するアイソタイプ対照；2) 35

50

0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の抗 C 1 s マウスモノクローナル抗体 T N T 0 0 5、T N T 0 0 5 のヒト化バリエーション、もしくは適合するアイソタイプ対照；または 3) C 3 免疫枯渇ヒト血清を用いて処置した。得られた血清溶液を、対応するプレート中において 9 0 分間 3 7 でインキュベートした。補体沈着を、室温の P B S で 3 回洗浄することにより停止させた。

【 0 4 1 5 】

B 細胞受容体 (B C R) アゴニストを用いてヒト I g M プレートをコーティングすること。正常ヒト血清 (N H S) に曝露した H u I g M プレートを完全に洗浄し、F c 5 μm に特異的な、1 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ のヤギ抗ヒト I g M 抗体 F (a b ') 2 断片に 3 0 分間室温で曝露した。プレートを P B S で 3 回洗浄した。

【 0 4 1 6 】

初代 B 細胞の活性化。正常初代ヒト B 細胞を、製造業者のプロトコールに従って C a ²⁺ 流レポーター F l u o - 4 で前染色した。染色した細胞を、沈着補体を含む H u I g M または M a H コーティングプレートに 1 時間曝露した。F l u o - 4 蛍光を、S p e c t r o m a x i 3 機器上で測定し、C a ²⁺ 流値を曲線下面積として決定した。

【 0 4 1 7 】

初代 B 細胞の増殖。カルボキシフルオレセインスクシンイミジルエステル (C F S E) 前染色正常初代ヒト B 細胞を、M a H コーティングプレート中において沈着補体と共に 1 時間インキュベートし、次いで、T L R 9 リガンド C p G オリゴデオキシヌクレオチド (O D N) で刺激して、C O ₂ インキュベーター内に保存した。刺激の 8 日後、細胞を 4 % パラホルムアルデヒドで固定し、アロフィコシアニン (A P C) と複合化した C D 1 9 特異的抗体で染色した。細胞をフローサイトメトリーにより分析した。増殖する細胞集団を、無傷の単一 C D 1 9 陽性ゲート中において C F S E ^{1.0} 細胞のパーセントとして同定した。

【 0 4 1 8 】

C 3 d、C 5 b E L I S A。沈着補体を含む H u I g M または M a H コーティングプレートを 1 % カゼインでブロックし、ウサギ抗ヒト C 3 d またはウサギ抗ヒト C 5 b 一次抗体のいずれかで 1 時間染色した。次いで、プレートを、P B S + T W E E N (登録商標) 2 0 非イオン性洗剤 (P B S T) で完全に洗浄し、西洋ワサビペルオキシダーゼ (H R P) と複合化した抗ウサギ抗体で 1 時間染色した。プレートを P B S T 中で洗浄した。H R P シグナルを、3 , 3 ' , 5 , 5 ' - テトラメチルベンジジン (T M B) 基質を使用して明らかにした。反応を、1 0 分後に低 p H 溶液で停止させた。C 3 d または C 5 b 沈着を、プレートリーダー上で 4 0 5 n m での光学密度 (O D) 吸収として測定し、適切なアイソタイプ対照のレベルを基準として正規化した。

【 0 4 1 9 】

結果

結果を、図 2 A ~ 図 2 D、図 3 A ~ 図 3 C、図 4 A ~ 図 4 C、及び図 5 A ~ 図 5 C に示す。

【 0 4 2 0 】

図 2 A ~ 図 2 D に示すように、T N T 0 0 3、すなわちヒト C 1 s を阻害するマウスモノクローナル抗体は、正常初代ヒト B 細胞の補体 C 3 媒介活性化を防止する。

【 0 4 2 1 】

図 2 A ~ 図 2 D。(A) . C 3 d E L I S A。ヒト I g M コーティング E L I S A プレート上において、アイソタイプ対照 (マウス I g G 2 a)、T N T 0 0 3 で処置した正常ヒト血清を使用する、または C 3 免疫枯渇ヒト血清 (C 3 d p 1) を使用する補体 C 3 d 断片の沈着。(B) . 初代ヒト B 細胞の活性化。B 細胞受容体 (B C R) アゴニスト抗 I g の添加により活性化した、(A) からの沈着補体を含むプレートに曝露した正常初代ヒト B 細胞中におけるカルシウム (C a ²⁺) 流。(C) . C 3 d E L I S A。マウス I g G コーティング E L I S A プレート上において、アイソタイプ対照 (マウス I g G 2 a)、T N T 0 0 3 で処置した正常ヒト血清を使用する、または C 3 免疫枯渇ヒト血清を使用する補体 C 3 d 断片の沈着。(D) . 初代ヒト B 細胞の活性化。(C) からの沈着補体

10

20

30

40

50

を含むプレートに曝露した正常初代ヒトB細胞中におけるCa²⁺流。マウス抗ヒトIgGを、固定化BCRアゴニストとして使用する。値を、適合するアイソタイプ対照を基準として正規化し、これらの値は、4人の別々のヒトドナー血液に由来する初代B細胞上での4つの独立した実験における平均である。統計を、一元配置ANOVA (Tukeyの多重比較検定) を使用して実施した。

【0422】

図3A~図3Cに示すように、TNT003のヒト化バリエーション(「huTNT003」)は、ヒトC1sを阻害するヒト化IgG4モノクローナル抗体であり、正常初代ヒトB細胞の補体C3媒介活性化を防止する。

【0423】

図3A~図3C。(A). C3d ELISA。B細胞受容体(BCR)アゴニストマウスIgGでコーティングしたELISAプレート上において、アイソタイプ対照(ヒトIgG4)またはTNT003のヒト化バリエーションで処置したヒト血清を使用する補体C3断片の沈着。(B). 沈着補体に曝露した初代ヒトB細胞の活性化。(A)からのプレートに曝露した正常初代ヒトB細胞中におけるCa²⁺流。(C). 沈着補体に曝露した初代ヒトB細胞の増殖。刺激後8日目の、Toll様受容体9(TLR9)アゴニストCpGオリゴデオキシヌクレオチド(ODN)の存在下における、(A)からのプレートに曝露したCFSE-low CD19+B細胞の正規化比。値を、適合するアイソタイプ対照を基準として正規化し、これらの値は、5人の別々のヒトドナー血液に由来する初代B細胞上での5つの独立した実験における平均である。統計を、一元配置ANOVA (Tukeyの多重比較検定) を使用して実施した。

10

20

【0424】

図4A~図4Cに示すように、C5阻害剤抗体ではなく、C1s阻害剤(TNT003のヒト化バリエーション)が、正常初代ヒトB細胞の補体C3媒介活性化を防止する。

【0425】

図4A~図4C。(A). C3d ELISA。B細胞受容体(BCR)アゴニストマウスIgGでコーティングしたELISAプレート上において、アイソタイプ対照、TNT003のヒト化バリエーション、C5阻害剤抗体(C5)またはC3枯渇血清で処置したヒト血清を使用する補体C3断片の沈着。(B). C5b ELISA。B細胞受容体(BCR)アゴニストマウスIgGでコーティングしたELISAプレート上において、アイソタイプ対照、TNT003のヒト化バリエーション、C5阻害剤抗体(C5)またはC3枯渇血清で処置したヒト血清を使用する補体C5bの沈着。(C). 沈着補体に曝露した初代ヒトB細胞の活性化。(A、B)からのプレートに曝露した正常初代ヒトB細胞中におけるCa²⁺流。値を、適合するアイソタイプ対照を基準として正規化し、これらの値は、7人の別々のヒトドナー血液に由来する初代B細胞上での7つの独立した実験における平均である。統計を、一元配置ANOVA (Tukeyの多重比較検定) を使用して実施した。示した統計は、適切なアイソタイプ対照との比較である。TNT003のヒト化バリエーションとC3枯渇ポイントとの間におけるB細胞応答の差は、統計的に有意ではない(ns)。

30

【0426】

図5A~図5Cに示すように、C5阻害剤抗体ではなく、異なる作用機序を有するC1s阻害剤抗体が、正常初代ヒトB細胞の補体C3媒介活性化を防止する。

40

【0427】

図5A~図5C。(A). C3d ELISA。B細胞受容体(BCR)アゴニストマウスIgGでコーティングしたELISAプレート上において、マウスアイソタイプ対照、TNT005(異なる作用機序を有するマウスIgG2aモノクローナルC1s阻害剤抗体)、ヒトアイソタイプ対照、TNT003のヒト化バリエーション、TNT005のヒト化IgG4型、C5阻害剤抗体(C5)またはC3枯渇血清で処置したヒト血清を使用する補体C3断片の沈着。(B). C5b ELISA。(A)と同様に処置したヒト血清を使用する補体C5bの沈着。(C). 沈着補体に曝露した初代ヒトB細胞の活性化。

50

(A、B)からのプレートに曝露した正常初代ヒトB細胞中におけるCa²⁺流。値を、適合するアイソタイプ対照を基準として正規化し、これらの値は、3人の別々のヒトドナー血液に由来する初代B細胞上での3つの独立した実験における平均である。統計を、一元配置ANOVA (Tukeyの多重比較検定)を使用して実施した。示した統計は、適切なアイソタイプ対照との比較である。TNT003のヒト化バリエーションとC3枯渇との間、TNT005のヒト化バリエーション(「huTNT005」とC3枯渇との間、TNT005のヒト化バリエーションとC3枯渇ポイントとの間におけるB細胞応答の差は、統計的に有意ではない(ns)。

【0428】

本発明は、その特定の実施形態に関して記載されてきたが、本発明の真の趣旨及び範囲から逸脱することなく、様々な変更が行われてよく、かつ等価物に置換されてよいことが、当業者には理解されるべきである。加えて、特定の状況、材料、物質の組成、プロセス、プロセスステップまたはステップを、本発明の目的、趣旨及び範囲に適合させるために、多くの修正が行われてよい。このような修正の全ては、本明細書に添付の特許請求の範囲内であることを意図する。

10

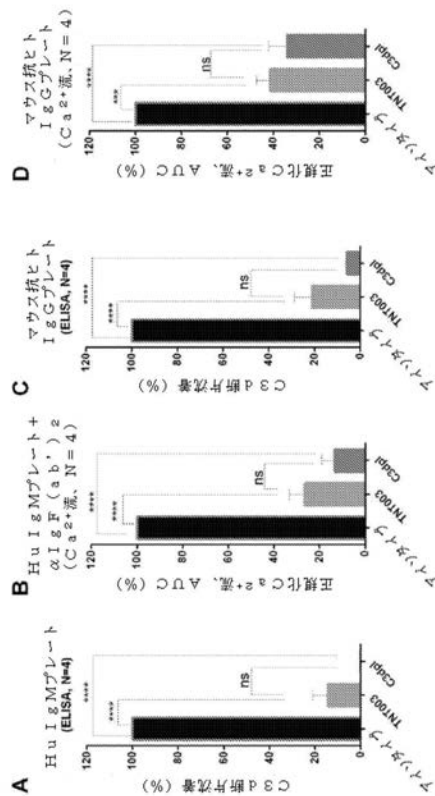
【図1】

【図1】

EFTMYGEILSNYPQAYFSEVEKSWDIEVPEYGGHILFFTHLDIELSENCAVDSVQIISG
 DTEEGLCQRRSNNPHSPIVEEFQVFNKLVIFKSDFSNEERFTGFAAYVATDINEC
 TDFVDVPCSHFCNNEFIGGYFCSPPEYFLHDDMKNCVNCSDVFTALI GEIASPNYKPK
 YFENSRCEYQIRLEKGFQVVYTLRREDFEVAADSAGNCLDSLIVFVAGDRQFGPYCGHGF
 PGLPLNIETKSNALDIIIFQDLDLTGOKKWKLYRHGDPHPCPKEDTNSWWEPAKAKYVFRD
 VVQITCLDGFVEVEGRVGTSTFYSTCQSNKWSNKLKCPVDCGIPESIEINGKVEDPES
 TLFGSVIRYTCPEEPYVMENGGGGEYHCAGNSWVNEVLGPELPCVPCVGVPRPEPEEK
 QRIGSSDADIKNFQVFFDNPWAGGALINEYVWVIAAHVVEGNREPTMYVGSSTVQTS
 RLAKSNMLTPEHFVIFPGWKLLEVEPEGRTNFDNDIALVRLKDPVKMGPTVSPICLPGTSS
 DYNLMDGDLGLISGWGRTEKRDRAVRLKAARLPVAPLRKCKEVRKERTADAEAYVFTPN
 MLCAGGKGMDSCKGDSGFAFAVQDPNDKTRFYAAGLVSWSGPGCGTYGLYTRVKNYVDWI
 MKTMOENSTPRED (配列番号: 158)

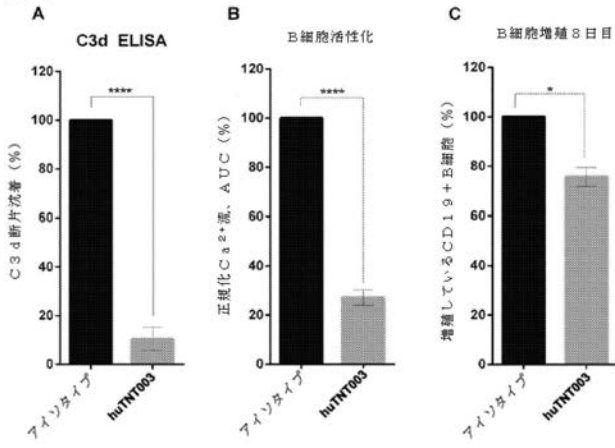
【図2】

【図2】



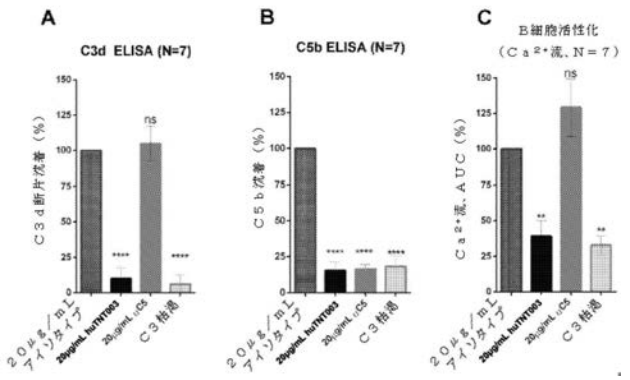
【 図 3 】

【 図 3 】



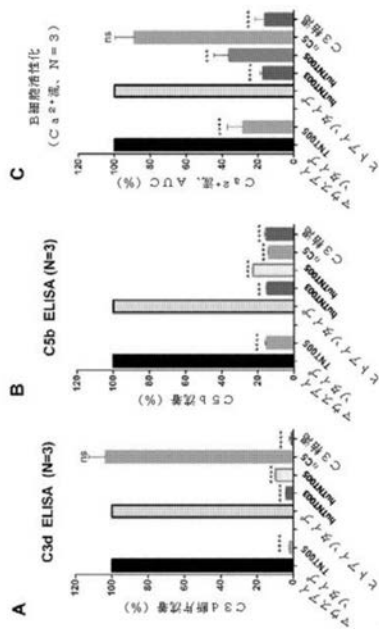
【 図 4 】

【 図 4 】



【 図 5 】

【 図 5 】



【配列表】

2018526330000001.app

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2016/039087
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 35/14; A61K 35/15; A61K 39/395 (2016.01) CPC - A61K 39/395; A61K 2039/505; C12Q 1/005 (2016.08) According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC - A61K 35/14; A61K 35/15; A61K 39/395 CPC - A61K 39/395; A61K 2039/505; C12Q 1/005 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC - 424/133.1; 424/135.1; 424/139.1 (keyword delimited) Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Patbase, Google Patents, PubMed, Google Search terms used: anti C1s component 1s autoantibody alloantibody autoimmune sclerosis titer reduce B-cell		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X - Y	WO 2014/068744 A2 (TRUE NORTH THERAPEUTICS, INC.) 01 May 2014 (01.05.2014) entire document	1-4, 31-35 ----- 10-13, 19-24
Y	US 2005/0079174 A1 (BARBERA-GUILLEM et al) 14 April 2005 (14.04.2005) entire document	10-13, 19-24
A	US 2004/0219147 A1 (BELL) 04 November 2004 (04.11.2004) entire document	1-4, 10-13, 19-24, 31-35
A	US 2014/0127208 A1 (TRUE NORTH THERAPEUTICS INC) 08 May 2014 (08.05.2014) entire document	1-4, 10-13, 19-24, 31-35
A	US 2004/0115194 A1 (WANG) 17 June 2004 (17.06.2004) entire document	1-4, 10-13, 19-24, 31-35
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 16 September 2016		Date of mailing of the international search report <div style="font-size: 2em; font-weight: bold; text-align: center;">04 OCT 2016</div>
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Blaine R. Copenheaver PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2016/039087

Box No. 1 Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

- a. forming part of the international application as filed:
- in the form of an Annex C/ST.25 text file.
- on paper or in the form of an image file.
- b. furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
- c. furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
- in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).
- on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
2. In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

SEQ ID NOs: 7, 8, 93, 94, and 100-125 were searched.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2016/039067

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.: 5-9, 14-18, 25-30
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

- Remark on Protest**
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I	テーマコード(参考)
C 1 2 Q	1/02	(2006.01)	A 6 1 P	37/06
C 0 7 K	16/18	(2006.01)	C 1 2 Q	1/02
			C 0 7 K	16/18

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 パリー, グラハム

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 8 0, サウス サンフランシスコ, ゲートウェイ
ブルバード 9 5 1

(72)発明者 ニキーチン, パベル エー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 8 0, サウス サンフランシスコ, ゲートウェイ
ブルバード 9 5 1

(72)発明者 パニカー, サンディップ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 8 0, サウス サンフランシスコ, ゲートウェイ
ブルバード 9 5 1

F ターム(参考) 2G045 AA25 CA26 DA36 DA37 FB03

4B063 QA07 QA19 QQ08 QR48

4C085 AA14 BB41 BB43 BB44 DD62 DD63 EE01 GG02 GG03 GG04

4H045 AA11 AA30 DA76 EA20 EA22 FA74

专利名称(译)	治疗自身免疫性疾病和同种免疫疾病的方法		
公开(公告)号	JP2018526330A	公开(公告)日	2018-09-13
申请号	JP2017567174	申请日	2016-06-23
[标]发明人	パリーグラハム ニキーチンパベルエー パニカーサンディップ		
发明人	パリー, グラハム ニキーチン, パベル エー. パニカー, サンディップ		
IPC分类号	A61K39/395 G01N33/50 G01N33/53 G01N33/15 A61P37/06 C12Q1/02 C07K16/18		
CPC分类号	A61K39/395 C07K16/40 C07K16/42 C07K2317/24 C07K2317/76 A61K2039/505 A61P37/00 A61K35/15 A61K39/39541 A61K39/39566 C07K2317/567		
FI分类号	A61K39/395.ZNA.N G01N33/50.Z G01N33/53.N G01N33/53.R G01N33/15.Z A61P37/06 C12Q1/02 C07K16/18		
F-TERM分类号	2G045/AA25 2G045/CA26 2G045/DA36 2G045/DA37 2G045/FB03 4B063/QA07 4B063/QA19 4B063/QQ08 4B063/QR48 4C085/AA14 4C085/BB41 4C085/BB43 4C085/BB44 4C085/DD62 4C085/DD63 4C085/EE01 4C085/GG02 4C085/GG03 4C085/GG04 4H045/AA11 4H045/AA30 4H045/DA76 4H045/EA20 4H045/EA22 4H045/FA74		
代理人(译)	夏木森下 饭田TakashiSatoshi 石川大介 山本健作		
优先权	62/185362 2015-06-26 US		
其他公开文献	JP2018526330A5		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本公开提供了一种治疗个体的同种免疫或自身免疫疾病的方法；该方法包括向个体施用有效量的对补体组分C1s特异性的抗体。本公开提供了一种监测治疗方法的有效性的方法；该方法包括检测获自个体的生物样品中的自身抗体或同种抗体的水平。本发明是例如降低患有自身免疫疾病或同种免疫疾病的个体的自身抗体或同种抗体滴度水平的方法，其中该个体补充有补体成分1s (C1s)。提供了该方法，该方法包括以有效降低所述自身抗体或同种抗体滴度水平的量和时间施用结合抗体。[选型图]图1

Figure 1

```

EPTMYGRIISFSYPCAYPSEVENSNDIENVEEGYGIHLYFTHLDISLSENCAYDSVQIISG
DTEGRLCGQRSSNPPSPFVEEFGVFNKLOVIKESDPSNEERFTGFAAYVAVDINEC
TDFVWVPCSHFCNNFTGGYFCSPPPEYFLHDDMKDQVNCSGVFTALIGEIASPNYKPK
YFENSRCEYQIRLEKGFQVVTLPREDFEVAADSRGNCLDSLTVFVAGDRQFGPYCGMGF
PGPLNIEPKSNALDIIFQTDLTGQKRWKLRVHGSPMPCWEDTFNSVWEPAKAKYVFRD
VVQITCLDGEHVVWEGRVGATSFYSTCQSNKQWSNKLKQVPCVDCGIPESLGNKVEDPES
TLFGSVIRYTCSEPPYYMENGCGEYHCAGMGSWVNEVLGPELPLKCVVPCSVKKEPTEBK
QRITGQSDADIKNFTFQVTFDNDWAGCALINEYVVLTAANVVRQNRPEPTMYVQSTSVQTS
RLAKSNALTEHVFHFGWKLLEVEPEGRTFENDIALVPLKDFVWQPTVSPICLPQSSS
DYNLMDGDLGLISGWRTEKEDRAVRLKQARLPVAPLRCKEYKVEKPTADARAYVFTFN
MTCAGCEKGMDSCKDSSGAPAVQDPNDEKPYAAGLVSWGCPQCTYGLYTRVENYVDM
MKNQENSTPRED (SEQ ID NO:156)

```